Düsseldorf 1975

DIE CONGESTIVE CARDIOMYOPATHIE

H. KUHN

1975

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543915_0111

Aus der I. Medizinischen Klinik B (Direktor Prof.Dr.F.Loogen)
der Universität Düsseldorf

DIE CONGESTIVE CARDIOMYOPATHIE

Klinische und experimentelle Untersuchungen

Habilitationsschrift
der Hohen Medizinischen Fakultät der
Universität Düsseldorf zur
Erlangung der venia legendi
vorgelegt von

Horst Kuhn

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
Methodik	10
Ergebnisse	22
1. Symptomatik	22
2. Alter der Patienten und Krankheitsverlauf	25
3. Elektrocardiographische Untersuchungen	29
3.1 Elektrocardiogramm zum Zeitpunkt der Diagnostik	29
3.2 EKG-Veränderungen während des Krankheitsverlaufes	32
3.3 Elektrocardiographische Frühveränderungen	35
4. His-Bündel-Elektrographie	38
5. Coronarographie	39
6. Endomyocardiale Katheter-Biopsie	44
6.1 Tierexperimentelle Untersuchungen	44
6.2 Endomyocardiale Katheter-Biopsie bei Patienten mit CCM	44
6.2.1 Morphologisch-klinische Untersuchungen	44
6.2.1.1 Klinische und bioptische Diagnose	49
6.2.1.2 Klinische Verlaufskontrolle	53
6.2.1.3 Häufigkeit und prognostische Bedeutung der elektronenmikroskopischen Befunde	56

Seite

7. Virologische Untersuchungsergebnisse 62
8. Komplikationen der endomyocardialen Katheter-Biopsie 62
9. Infusion von Glucagon - hämodynamische und metabolische Untersuchungen 64
   9.1 Infusion von Glucagon bei Patienten mit CCM 64
   9.2 Infusion von Glucagon im Tierexperiment 68

Diskussion 75

1. Symptomatik 75
2. Krankheitsverlauf 80
3. Elektrocardiographische Untersuchungen 83
4. Coronarographie - Bestimmung des Coronararterien-Durchmessers 90
5. Endomyocardiale Katheter-Biopsie 94
   5.1 Klinisch-morphologische Korrelationen 94
      5.1.1 Vorbemerkungen 94
      5.1.2 Diskussion der Ergebnisse 99
   5.2 Virologische Ergebnisse 108
6. Infusion von Glucagon - hämodynamische und metabolische Untersuchungen 110
   6.1 Infusion von Glucagon bei Patienten mit CCM 110
   6.2 Infusion von Glucagon am Hund 118

Zusammenfassung 123

Literaturverzeichnis 132

Einleitung

Die bekanntesten Erkrankungen des Herzmuskels sind Folge einer primär vorhandenen übermäßigen hämodynamischen Belastung oder einer Sauerstoffmangelversorgung des Myocards, ferner - wenn auch wesentlich seltener - einer akuten Entzündung des Herzmuskels. Gemeinsam ist diesen Gruppen von Herzerkrankungen, daß ihre Ätiologie und ihr prinzipieller pathogenetischer Mechanismus weitgehend geklärt sind und deshalb Definition, Einteilung und Diagnostik dieser Erkrankungen relativ problemlos sind.

Demgegenüber finden sich jedoch im cardiologischen Krankengut seit langem und viele Jahre nur wenig beachtet Patienten mit verschiedenartigen Herzerkrankungen, die sich in die genannten Gruppen nicht einordnen ließen.

Bereits 1892 wies z. B. KELLE im Deutschen Archiv für Klinische Medizin auf eine chronische Herzerkrankung hin, die vorwiegend jüngere Patienten befiel, mit einer Herzvergrößerung einherging, keine Veränderungen der Coronargefäße zeigte und keine Hinweise einer akuten

Herzentzündung bot. Das Wort Cardiomyopathie (CM) wurde wohl erstmals 1957 von BRIGDEN verwendet, der damit vor allem alle nicht coronarsklerotisch bedingten Myocarderkrankungen bezeichnete.

Je nach Auffassung der verschiedenen Autoren wurden Definition und Einteilung der CM jedoch bis in die jüngste Zeit in verwirrender Vielfalt und Vieldeutigkeit angewendet, wobei klinische, morphologische, ätiologische, funktionelle und genetische Kriterien oder eine Kombination davon zu Grunde gelegt wurden (ROBIN 1961, GOODWIN et al. 1961, MATTINGLY 1965, HUDSON 1970, FEJFAR 1970, EMMANUEL 1970, GROSSE-BROCKHOFF 1971, FOWLER 1971).

So kam es z. T. zu Definitionen des Begriffs CM mit völlig entgegengesetzter Bedeutung. Während GOODWIN (1966) z. B. darunter vor allem eine chronische Herzerkrankung unbekannter oder ungewöhnlicher Ätiologie verstand, die oft mit einer Endocard- und gelegentlich mit einer Pericardbeteiligung einhergeht, bezeichnete HUDSON (1970) alle Erkrankungen des Endo- Myo- und Pericards unabhängig davon, ob sie isoliert oder in Kombination miteinander vorlagen und unabhängig, ob ihre Ätiologie bekannt oder unbekannt ist, als CM.

Auch bei der meist angewendeten Einteilung der CM in primäre und sekundäre Formen bestanden völlig unterschiedliche Ansichten. MATTINGLY (1965, 1970) und HARVEY et al. (1964) faßten unter dem Begriff primäre CM alle Erkrankungen bekannter und unbekannter Ätiologie mit vorwiegendem Befall des Myocards zusammen, während von anderen Autoren (FOWLER und GUERON 1965, MASSUMI et al. 1965) mit dem Begriff "primär" alle ätiologisch unklaren, also idiopathischen Herzmuskelerkrankungen bezeichnet und den sekundären Formen bekannter Ursache gegenübergestellt wurden.

Zur Bezeichnung von Myocarderkrankungen unbekannter oder unbewiesener Ätiologie wird schließlich noch eine Vielzahl anderer, häufig nicht exakt definierter Begriffe verwendet: Idiopathische Herzhypertrophie (SPODICK und LITTMANN 1958), Myocardiopathie, Myokardose (BLANKENHORN und GALL 1956), essentielle Myocardiopathie (HAUPT und SCHMIDT 1967), chronische Myokarditis (WEDLER 1970, SCHÖLMERICH 1972, KLINE und SAPHIR 1960), idiopathische myokardiale Hypertrophie (SPODICK und LITTMANN 1958), unklare Cardiopathie, nicht coronar bedingte Cardiopathie, degenerative Myokarderkrankung unklarer Ätiologie, idiopathische Herzhypertrophie, kryptogene Herzmuskelerkrankung, idiopathische Cardiomegalie (EDINGTON und HUTT 1968).

Ausgehend von einem 1970 gemachten Vorschlag GOODWIN's setzte sich jedoch in den letzten Jahren im internationalen Schrifttum eine Definition und Einteilung der CM zunehmend durch, die klinische, morphologische und funktionelle Gesichtspunkte berücksichtigt. Sie wird heute, von geringfügigen Modifikationen abgesehen, von der ganz überwiegenden Zahl der Autoren akzeptiert (ABELMANN 1971, FRIEDBERG 1971, OLSEN 1972, 1974, LOOGEN et al. 1972, KUHN et al. 1972, 1973, 1974, 1975, KÜBLER et al. 1973, OAKLEY 1972, 1974, HURST and LOGUE 1974, WIGLE et al. 1974, Mc. KINNEY 1974, GOODWIN 1974).

Danach werden unter dem Begriff CM alle Erkrankungen des Herzmuskels verstanden, die nicht durch eine Coronarsklerose, eine primär vorhandene Hypertonie des großen oder kleinen Kreislaufs oder durch ein Herzvitium bedingt sind.

Die CM werden in idiopathische (primäre) und sekundäre Formen eingeteilt. Die idiopathischen CM sind ätiologisch ungeklärt, den sekundären CM liegt eine bekannte Ursache zu Grunde. Innerhalb der Gruppe der sekundären CM erfolgt die genaue Bezeichnung der Diagnose nach der jeweils gefundenen Ätiologie. 6 große Gruppen der sekundären CM lassen sich unterscheiden:

Sekundäre CM (Ursache bekannt)

A. Entzündliche Herzmuskelerkrankungen
B. Nutritiv-toxische Störungen
C. Metabolische Störungen
D. Neuropathien und Myopathien
E. Infiltrative Störungen
F. Physikalische Störungen

Über die weitere Differenzierung dieser 6 Gruppen von sekundären CM wurde in verschiedenen Arbeiten berichtet (HUDSON 1970, KÜBLER et al. 1972, 1973, OAKLEY 1974, Mc. KINNEY 1974).

Innerhalb der idiopathischen CM, deren Diagnose definitionsgemäß per exclusionem zu stellen ist, lassen sich folgende Erkrankungen abgrenzen (Abb. 1):

Idiopathische (primäre) CM
(Ursache unbekannt)
A. Hypertrophische CM
   a) mit Obstruktion
   b) ohne Obstruktion
B. Congestive CM
C. Obliterative CM

Die hypertrophischen CM sind vor allem durch eine verschieden stark ausgeprägte Wandhypertrophie mit kleinem endsystolischen und enddiastolischen Ventrikelvolumen charakterisiert, die hypertrophische CM mit Obstruktion zusätzlich vor allem durch den Nachweis einer muskulären funktionellen Stenose der Ventrikelausflußbahn.

In der Gruppe der obliterativen CM sind die Endomyocardfibrosen zusammengefaßt, die in unseren Breiten extrem selten vorkommen, in einigen afrikanischen Ländern jedoch die häufigste Herzerkrankung überhaupt darstellen. Bei diesen Erkrankungen findet sich meist eine von der Herzspitze zur

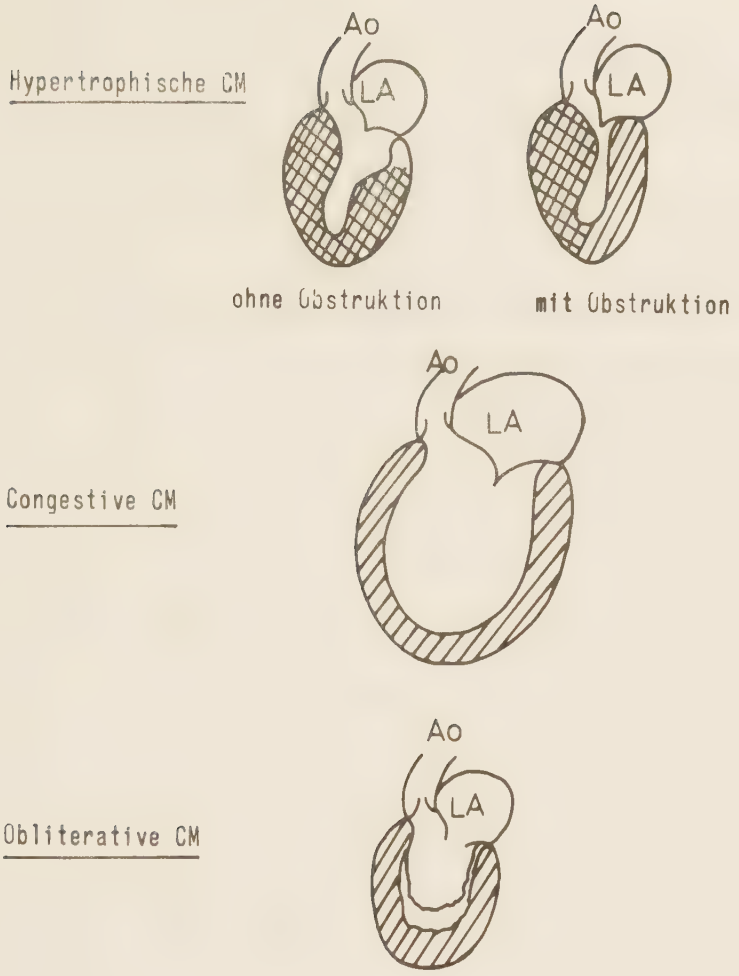


Abb. 1: Die verschiedenen Formen der idiopathischen (primären) Cardiomyopathien (CM) (modifiziert nach J. F. GOODWIN, Lancet 1, 731 (1970) und S. E. EPSTEIN, Ann. Int. Med. 81, 650 (1974)
Abkürzungen: Ao = Aorta, LA = Linker Vorhof

Herzbasis fortschreitende, mit einer zunehmenden Obliteration des Ventrikelcavums einhergehende Endocardverdickung, die erst sekundär auf das Myocard übergreift.

Die congestive Cardiomyopathie (CCM) ist im Gegensatz zur hypertrophischen CM durch eine zunehmende Herzdilatation mit großem endsystolischen und enddiastolischen Ventrikelvolumen und die klinisch ganz im Vordergrund stehenden Zei-

chen einer zunehmenden Herzinsuffizienz gekennzeichnet. Der Name "congestiv" ist dabei vom englischen Sprachgebrauch übernommen und beschreibt die im Verlauf der Herzinsuffizienz auftretenden Stauungserscheinungen.

Über die hypertrophische CM mit Obstruktion - im amerikanischen Schrifttum meist idiopathische hypertrophische Subaortenstenose (IHSS) genannt - , die im Gegensatz zu den anderen idiopathischen CM in allen angewendeten Klassifikationen der CM als eigenständige Erkrankung angesehen wurde, liegen bisher zahlreiche Publikationen über Untersuchungen an großen Patientenkollektiven vor. Fragen nach der Art des klinischen Bildes, des diagnostischen und therapeutischen Vorgehens sowie der Verlaufsbeurteilung sind hier weitgehend problemlos geworden (Lit. s. LOOGEN et al. 1971, 1973, GOODWIN 1974, WIGLE et al. 1974, SHAH et al. 1974).

Grundsätzlich anders ist die Situation bei den übrigen CM. Die Konsequenz der in der Literatur - in Folge zahlreicher vor allem ätiologischer und klinischer Probleme - in verwirrender Vielfalt angewendeten Definition und Einteilungen der CM war, daß bei Patienten mit der Verdachtsdiagnose einer idiopathischen CM weder ein annähernd einheitliches diagnostisches Vorgehen angewendet wurde noch prinzipiell gültige Vorstellungen über die Beurteilung der Schwere der jeweiligen Erkrankung, der Therapie und der Prognose bestanden. Wesentliche Ursache hierfür war ferner, daß publizierte Ergebnisse über Patienten mit "CM" meist nicht vergleichbar waren, häufig nur auf kasuistische Mitteilungen beschränkt

waren und konsequente Untersuchungen eines größeren Krankengutes über mehrere Jahre unter Anwendung eines einheitlichen diagnostischen Vorgehens fehlten.

Vor allem in Kenntnis der Problematik einer oft versuchten und naheliegenden Definition und Einteilung der CM nach ganz überwiegend morphologischen oder klinischen Gesichtspunkten entschlossen wir uns an unserer Klinik bereits 1971, die von dem von GOODWIN gemachten Vorschlag ausgehende Einteilung der CM zu übernehmen mit konsequenter Beachtung eines unseres Erachtens daraus resultierenden umfangreichen diagnostischen Programms (KUHN et al. 1972, 1973, KÜBLER et al. 1973). Die CCM wurde dabei besonders berücksichtigt.

Die klinische Bedeutung der CCM erschien schon allein deshalb erheblich, da es sich bei dieser Erkrankung offenbar um eine der häufigsten idiopathischen CM handelte, um eine Erkrankung, die vorwiegend jüngere Patienten befiel und durch eine zunehmende Herzinsuffizienz häufig zum Tode der Patienten führte. Daraus resultierte die Notwendigkeit einer scharfen diagnostischen und prognostischen Abgrenzung gegen alle anderen, auch mit einer Herzinsuffizienz, d. h. also bei isolierter Betrachtung einem relativ uncharakteristischen Symptom einhergehenden Myocarderkrankungen.

Als Beitrag zur Klärung und Charakterisierung dieser schwerwiegenden Herzerkrankung wurden deshalb seit 1971 verschiedene Untersuchungen durchgeführt, die Gegenstand der vorliegenden Arbeit sein sollen, soweit sie in der Literatur bis-

her entweder völlig fehlen oder nur an wenigen Patienten erfolgten, wobei es sich hierbei meist um kasuistische Mitteilungen handelt.

Schwerpunkt der Untersuchungen an unseren Patienten waren vor allem Fragen der Diagnostik und der Verlaufsbeurteilung der CCM. Im einzelnen umfaßten die Untersuchungen Symptomatik und Krankheitsverlauf der Patienten, eine Analyse der elektrocardiographischen Befunde einschließlich katamnestischer Untersuchungen und elektrocardiographischer Verlaufskontrollen sowie eine Analyse von His-Bündel-Elektrogrammen, die Auswertung von Coronarangiogrammen, bioptisch elektronenmikroskopische und bioptisch virologische Untersuchungen des Myocards mit klinischen Korrelationen und Verlaufsbeobachtungen sowie Therapieversuche bei dekompensierten Patienten mit Glucagon einschließlich tierexperimenteller Stoffwechseluntersuchungen zur Glucagonwirkung.

Methodik

1. Diagnose der CCM

Die Untersuchungen beziehen sich auf insgesamt 65 konsekutive Fälle unserer Klinik seit März 1971. Nach dem zur Diagnostik erforderlichen stationären Aufenthalt der Patienten erfolgten regelmäßige ambulante Kontrolluntersuchungen, in der Regel in Abständen von 6-12 Monaten. Die elektrocardiographischen Untersuchungen fanden an Elektrocardiogrammen von insgesamt 57 Patienten mit CCM statt. Bei diesen Patienten war die Diagnose zusätzlich durch Verlaufskontrollen, bei 24 Patienten davon zusätzlich durch elektronenmikroskopische Untersuchungen von Herzmuskelbiopsien und bei 27 Patienten durch virologisch bioptische Untersuchungen gesichert.

Die Diagnose der CCM erfolgte nach den von uns in früheren Arbeiten festgelegten Kriterien (LOOGEN et al. 1972, KUHN et al. 1972, 1973, KÜBLER et al. 1973):

1. Klinische Zeichen einer manifesten Herzinsuffizienz
2. Nach Kontrastmittelinjektion in den linken Ventrikel, ventrikulographische Zeichen eines vergrößerten endsystolischen und enddiastolischen Ventrikelvolumens

3. Ausschluß einer coronaren Herzerkrankung, einer primär vorhandenen arteriellen oder pulmonalen Hypertonie, von Herzvitien und den sekundären CM mit bekannter Ursache.

Bei allen Patienten wurde demnach grundsätzlich eine Herzkatheteruntersuchung einschließlich Oxymetrie, eine Ventrikulographie mit Kontrastmittelinjektion in den linken Ventrikel sowie eine Coronarographie durchgeführt.

Bei Erhebung der Anamnese wurde besondere Bedeutung der Befragung nach früher durchgemachten infektiösen Erkrankungen und dem zeitlichen Zusammenhang mit dem Auftreten einer cardialen Symptomatik beigemessen. Ferner wurde eingehend nach früherem oder zur Zeit noch bestehendem Alkoholabusus, einem Hochdruckleiden und nach langjähriger oder hochdosierter Medikamenteneinnahme gefragt.

Folgende Blutuntersuchungen zum Ausschluß von Infekten wurden veranlaßt: Blutsenkungsgeschwindigkeit, Blutbild, Elektrophorese, Antistreptolysintiter, die Wassermann'sche Reaktion, Komplementbindungsreaktionen auf Influenza A und B, Coxsackie A und B, Mumps, Masern, Varizellen, Ornithose und Q-Fieber mit jeweiliger Titerkontrolle nach etwa 3 Wochen und gleichzeitigen virologischen Untersuchungen von Rachenspülwasser und Stuhl der Patienten. Ferner wurden serologische Untersuchungen auf Toxoplasmose (Komplementbindungsreaktion und Sabin-Feldmann-Test), Listeriose, Brucellose und infektiöse Mononukleose durchgeführt.

Bei den ersten 14 Patienten erfolgten ferner ambulante Untersuchungen in der Neurologischen Klinik der Universität Düsseldorf zum Ausschluß einer generalisierten Muskelerkrankung mit möglicher Myocardbeteiligung. Das Ergebnis war in allen Fällen negativ, sodaß diese Untersuchungen nicht mehr fortgesetzt wurden. Dasselbe gilt für insgesamt 6 Patienten ohne Herzmuskelbiopsie, bei denen zum Ausschluß einer Amyloidose eine Rektumbiopsie mit ebenfalls negativem Ergebnis durchgeführt wurde.

2. Elektrocardiographische Untersuchungen:

Die Bestimmung des QRS-Hauptvektors erfolgte durch Konstruktion aus den Extremitätenableitungen mit Hilfe des Eindhoven'schen Dreiecks. Die Lagetypen des QRS-Hauptvektors wurden folgendermaßen definiert: Rechtstyp von $+91^{\circ}$ bis $+120^{\circ}$, Steiltyp von $+61^{\circ}$ bis $+90^{\circ}$, Indifferenztyp von $+31^{\circ}$ bis $+60^{\circ}$, Linkstyp von $+30^{\circ}$ bis -30° und überdrehter Linkstyp bei einem QRS-Hauptvektor $> -30^{\circ}$. Der elektrocardiographischen Diagnose einer Herzmuskelhypertrophie wurden die Indizes nach Sokolow-Lyon zu Grunde gelegt. Für die Diagnose einer Linkshypertrophiewurde ein Wert von $S_{V1} + R_{V5}$ bzw. $S_{V2} + R_{V6}$ größer als 3,5 mVolt, für die Diagnose einer Rechtsherzhypertrophie ein Wert von $R_{V1} + S_{V5}$ größer als 1,05 mVolt verwendet. Zusätzliche Hinweise für eine Links- oder Rechtsherzhypertrophie wurden berücksichtigt, jedoch als alleinige Kri-

terien bei Fehlen der genannten Indizes für die Diagnose einer Herzhypertrophie nicht für ausreichend gehalten. Zur Sicherung der Interpretation verschiedener EKG-Befunde wurden in einzelnen Fällen zusätzlich vektorcardiographische Untersuchungen durchgeführt. Häufig wechselnde EKG-Veränderungen im terminalen Stadium verstorbener Patienten - meist bestand dabei klinisch ein sich zunehmend entwickelnder cardiogener Schock - wurden für die Auswertung nicht berücksichtigt. Die Ableitung der His-Bündelpotentiale erfolgte mit einem percutan über die vena femoralis in Lokalanästhesie eingeführten mehrpoligen Elektrodenkatheternach DAMATO et al. (1969).

3. Coronarangiographie und Ausmessung der Coronararteriendurchmesser:

Die Bestimmung der Coronararteriendurchmesser erfolgte nach einer unabhängigauch von Mc. ALPIN et al. 1973 angewendeten Technik: Die Größe des Coronararteriendurchmessers wurde nach Bestimmung des Durchmessers der Coronarographiekatheterspitze und des jeweiligen Abschnittes des Coronararteriendurchmessers im Coronarogramm errechnet. Die Messungen erfolgten mittels einer Schublehre direkt am Projektionsschirm.

Nach Angaben des Herstellers (Fa. Cordis) besitzt die Katheterspitze stets den gleichen Durchmesser, auch wenn der

Durchmesser des distal davon gelegenen Katheteranteils bei den verschiedenen Kathetergrößen wechselt. Wir konnten uns davon durch entsprechende Messungen überzeugen. Unabhängig davon erfolgte jedoch die Coronarographie bei fast allen Patienten mit dem Judkins-Katheter Nr. 7 der Fa. Cordis. Der Durchmesser der Katheterspitze wurde an insgesamt 7 Coronarographiekathetern mit je 3 Messungen bestimmt. Der Mittelwert aller Messungen betrug 1,88 mm ($s_x = \pm$ 0,038mm).

Bei allen Patienten erfolgte die Coronarographie nach der von JUDKINS 1968 angegebenen Technik. Nur selektive Coronarogramme mit optimaler Bildqualität der rechten und linken Coronararterie bei dem jeweils gleichen Patienten wurden verwendet und mit entsprechenden angiographisch unauffälligen Coronarogrammen von "Normalpersonen" verglichen. Bei den 26 zum Vergleich dienenden Coronarogrammen dieser Normalpersonen handelte es sich ausschließlich um altersentsprechende Patienten (ausschließlich Männer, Alter im Mittel 41 Jahre), die zur Klärung pectanginöser Beschwerden coronarographiert wurden.

Bei 19 der insgesamt 36 ausgemessenen Coronarogramme von Patienten mit CCM (ausschließlich Männer) lag ein ausgeglichener, bei 9 ein Rechts- und bei 8 Coronarogrammen ein Linksversorgungstyp der Coronargefäße vor. Die Klassifizierung des Gefäßversorgungstyps erfolgte nach KALTENBACH et al. (1975).

Um wesentliche projektionsbedingte Abweichungen vom tatsäch-

lichen Verhältnis des Coronararteriendurchmessers zum Katheterdurchmesser zu vermeiden, wurden zur Messung ausschließlich der 1. (Messung des Stammes und des ramus descendens der linken Coronararterie) und der 2. schräge Thoraxmesser (Messung der rechten Coronararterie) verwendet. In diesen Projektionen liegen Katheterspitze und gewählter Coronararterienabschnitt etwa in einer Ebene, auf die der Röntgenstrahlengang senkrecht auftrifft (Mc. ALPIN 1973).

Folgende Gefäßabschnitte wurden ausgemessen: Rechte Coronararterie: 1. "proximal" unmittelbar vor dem Gefäßostium, 2. "distal" unmittelbar vor der Aufzweigung der rechten Coronararterie in den ramus descendens posterior und den ramus postero-lateralis bzw. bei Linksversorgungstyp vor dem Abgang des ramus postero-lateralis und 3. "medial", d. h. in der Mitte zwischen dem genannten proximalen und distalen Gefäßabschnitt der rechten Coronararterie.

Linke Coronararterie: 1. Der Stamm unmittelbar nach Abgang des Gefäßes aus der Aorta, 2. der ramus descendens unmittelbar nach seinem Abgang sowie 3. ein medialer Abschnitt des ramus descendens etwa zwischen Beginn des ramus descendens und dem apikalen Gefäßabschnitt.

Die Ausmessung der verschiedenen Gefäßdurchmesser erfolgte stets während der Diastole, wobei in der Regel mindestens 2 diastolische Gefäßdarstellungen verwendet und entsprechende Mittelwerte gebildet wurden.

4. Bestimmung der systolischen Zeitintervalle:

Die systolischen Zeitintervalle zur Beurteilung von Ejektionsfraktion und Kontraktilität wurden nach den von WEISSLER (1969) angegebenen Kriterien aus der Carotispulskurve, dem Phonocardiogramm und dem Elektrocardiogramm bestimmt. Ausgemessen wurden mindestens 3 , im Mittel 5 Herzaktionen und anschließend der jeweilige Mittelwert daraus errechnet. Die Papiergeschwindigkeit des EKG-Gerätes betrug 100mm / sec.

Folgende Größen wurden gemessen (Abb. 2):
1. Die linksventrikuläre Auswurfzeit (LVET) vom Beginn des Steilanstiegs bis zur Inzisur der Carotispulskurve,
2. die totale elektromechanische Systole (QA_2 - Intervall), dem Intervall zwischen Beginn der Q-Zacke und dem ersten hochfrequenten Anteil des 2. Herztones (Aortenklappenschlußton). Errechnet wurde daraus die Präejektionsperiode (PEP) aus der Differenz von QA_2 - LVET und der weitgehend frequenzunabhängige (Frequenz 50 bis 110/Min) und geschlechtsunabhängige Quotient aus PEP und LVET.

5. Endomyocardiale Katheterbiopsie:

5.1 Vorversuche am Hund:

In Vorversuchen an insgesamt 5 Bastardhunden wurde die endomyocardiale Katheterbiopsie mit dem Konno Bioptom (KONNO et al.

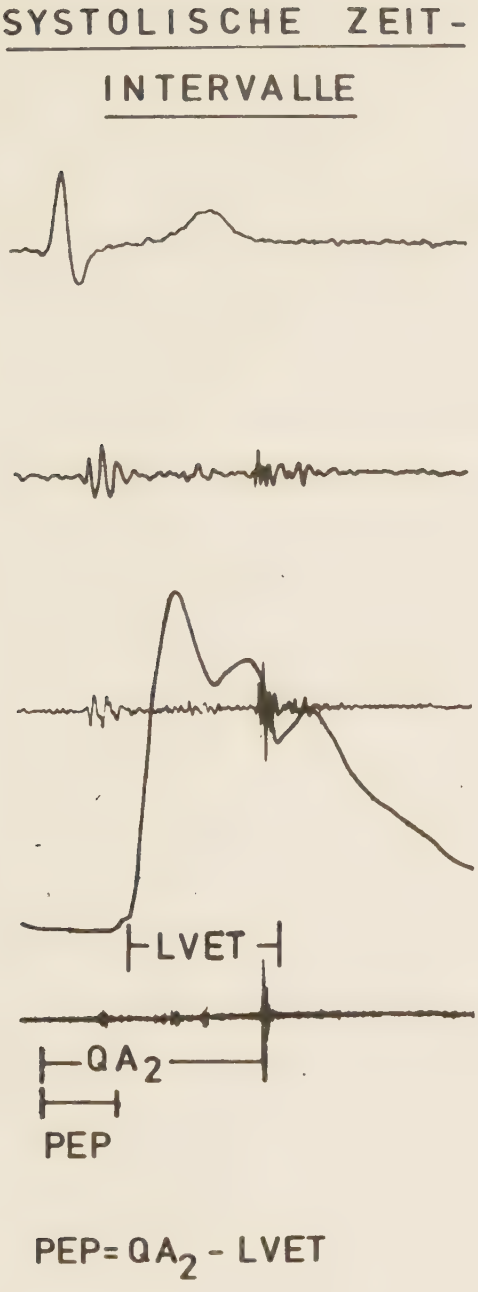


Abb. 2: Die systolischen Zeitintervalle LVET (linksventrikuläre Ejektionszeit), QA_2 (totale elektromechanische Systole) und PEP (Präejektionsperiode) = QA_2-LVET. Registriert sind EKG(Abl.II) Phonocardiogramm und Carotispulskurve.

1963, 1971) erprobt. Die Biopsien wurden an den Tieren links- und rechtsventrikulär aus dem Bereich der Vorderwand, der Hinterwand, der Herzspitze und des Kammerseptums entnommen (pro Tier insgesamt mindestens 5, maximal 15 Biopsiestücke). Etwa 7 Stunden später erfolgte die Obduktion der Tiere mit

makroskopischer Beurteilung der jeweiligen Biopsiebezirke.

5.2 Endomyocardiale Katheter-Biopsie bei Patienten mit CCM:[+/++]

Die endomyocardiale Katheter-Biopsie wurde gleichzeitig mit der aus diagnostischen Gründen erforderlichen Herzkatheter-Untersuchung mit dem Konno-Bioptom nach der von KONNO angegebenen Technik durchgeführt (KONNO et al. 1963, 1971). Der Biopsie-Katheter wurde ausschließlich transvenös von der vena saphena magna in den rechten Ventrikel eingeführt. Die Biopsien wurden aus dem Vorderwandseptumbereich in Höhe der Ausflußbahn des rechten Ventrikels entnommen.

Bei insgesamt 32 Patienten wurde ausreichendes Biopsiematerial für eine licht- und elektronenmikroskopische Untersuchung gewonnen. Bei 23 Patienten wurde gleichzeitig Myocard für eine virologische Untersuchung entnommen. Insgesamt jedoch erfolgte bei 27 Patienten eine virologische Untersuchung von rechtsventrikulären Biopsien (bei 4 Patienten gelang es nicht, gleichzeitig Material für die elektronenmikroskopische Untersuchung zu erhalten).

[+]Die Durchführung des Biopsieprogrammes mit elektronenmikroskopischer Untersuchung des Myocards bei Patienten mit CCM erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Knieriem vom Pathologischen Institut der Universität, die Auswertung der elektronenmikroskopischen Befunde mit Erstellung entsprechender klinisch-morphologischer Korrelationen in Zusammenarbeit mit Dr. Breithardt (I. Medizinische Klinik B) als Fortsetzung der vom Autor und Dr. Breithardt am Pathologischen Institut der Universität Düsseldorf gemeinsam verbrachten Zeit.

[++]Die virologischen Untersuchungen wurden von Prof. Dr. Schmidt, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Virologie der Universität, durchgeführt.

Die Myocardstücke wurden für die Elektronenmikroskopie sofort in eiskalter Fixierlösung (4% Glutaraldehyd in 0,1 M Sucrose-Phosphatpuffer, pH 7,4) aufgenommen und nach zusätzlicher Fixation in 1%iger Osmiumtetraoxydlösung in Araldit^{R} eingebettet. Zur virologischen Untersuchung wurden die Myocardstückchen sofort in ca. 1 ml eines entsprechenden Mediums (Minimum Essential Medium plus 2% fötales Kälberserum (Powder - Medium F-11:GIDCO)) gebracht und eingefroren. Zur Weiterverarbeitung wurde das Biopsiematerial in halbgetautem Zus tand im vorgekühlten Glashomogenisator zerrieben und auf HeLa-und GMK-Zellen verimpft. Je 2 Passagen von 10 Tagen Dauer wurden durchgeführt.

6. Klinische Verlaufskontrollen, Elektrocardiographische Frühveränderungen der CCM:

Nach Abschluß der Diagnostik während eines stationären Aufenthaltes fanden bei allen Patienten regelmäßige ambulante Kontrolluntersuchungen in Abständen von etwa 6-12 Monaten statt. Neben einer Röntgenuntersuchung (Herzfernaufnahme und Durchleuchtung der Thoraxorgane) wurden folgende Untersuchungen durchgeführt: EKG, Phono-und Apexcardiogramm, Carotispulskurve und in einzelnen Fällen Druckmessungen im kleinen Kreislauf mittels eines Einschwemmkatheters.

Zur Objektivierung der Anamnese sowie im Rahmen katamnesti-

scher Untersuchungen des Krankheitsverlaufes und im Rahmen der Untersuchungen nach elektrocardiographischen Frühveränderungen der CCM wurden ferner entsprechende Originalunterlagen wie Arztberichte, EKG-Originalregistrierungen und Röntgenaufnahmen des Thorax von Haus- Amts- oder Werksärzten sowie verschiedenen Kliniken angefordert.

7. Glucagonversuche:+

7.1 Glucagoninfusion bei Patienten mit CCM

5 dekompensierte Patienten mit CCM erhielten als Dauerinfusion 200 ng/kg/Min. Glucagon intravenös über 60 Minuten (Glucagon^{R} der Fa. Lilly). Gleichzeitig wurden registriert: EKG, Carotispulskurve, Phonocardiogramm (3. ICR links parasternal) und die Herzfrequenz. Die systolischen Zeitintervalle wurden daraus in der angegebenen Weise bestimmt. Bei 4 Patienten erfolgte ferner in Ruhe sowie 15, 30, 45 und 60 Minuten nach Beginn der Glucagoninfusion nach Blutabnahme aus der rechten Vena cubitalis die Bestimmung des cyclischen AMP im Plasma.

7.2 Glucagoninfusion am Hund

An anästhesierten Bastardhunden (Körpergewicht zwischen 18 und 29 kg, im Mittel 24 kg),Nembutalnarkose (Dosis 25 mg/kg initial, 3 mg/kg intravenös alle 45 Minuten), assistierte

---

+Untersuchungen mit Unterstützung durch das Landesamt für Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen

Beatmung mit dem Bird-Respirator) wurde intravenös in 2 Perioden (Pause 150 Minuten) von je 45 Minuten kontinuierlich Glucagon infundiert (Dosis 200 ng/kg/Min.). Über entsprechende Katheter, eingeführt über die vena jugularis bzw. die arteria femoralis, wurden in 15 minütigen Abständen synchron je 5 ml Blut aus der ascendierenden Aorta, dem Coronarsinus und einer linken Lebervene zur Bestimmung des cyclischen AMP im Plasma entnommen. In Ruhe und 30 Minuten nach Beginn der Glucagoninfusion wurde die Coronardurchblutung gemessen (Argon-Fremdgasmethode nach BRETTSCHNEIDER, Gaschromatograph der Fa. Varian). Gleichzeitig wurden EKG, arterieller Blutdruck und Herzfrequenz kontinuierlich registriert und in stündlichen Abständen eine Blutgasanalyse durchgeführt.

Die Bestimmung des cyclischen AMP im Plasma erfolgte mittels der Eiweisbindungstechnik nach GILMAN (1970) unter Verwendung von Testsubstanzen der Fa. Boehringer-Mannheim. Präzision und Ausbeute der Methode konnten entscheidend durch das Vermeiden verschiedener, in einer früheren Arbeit publizierter Fehlerquellen verbessert werden (KUHN et al. 1974). Die Aufbereitung der Plasmaproben erfolgte mittels Alkoholdenaturierung nach TSANG (1972) und Einengung des Überstandes im Stickstoffstrom bei 50° C. Der eingeengte Überstand wurde in 1 ml Aqua bidest. aufgenommen und zum Test verwendet. Pro Bestimmung wurden 2 ml Plasma verwendet.

Alle statistischen Berechnungen erfolgten durch den t-Test nach Student für gepaarte bzw. nicht gepaarte Proben.

Ergebnisse

1. Symptomatik

Die Beschwerden, die zum Zeitpunktdes für die Diagnostik erforderlichen stationären Aufenthaltes bei den 57 Patienten bestanden, zeigt Abb. 3.

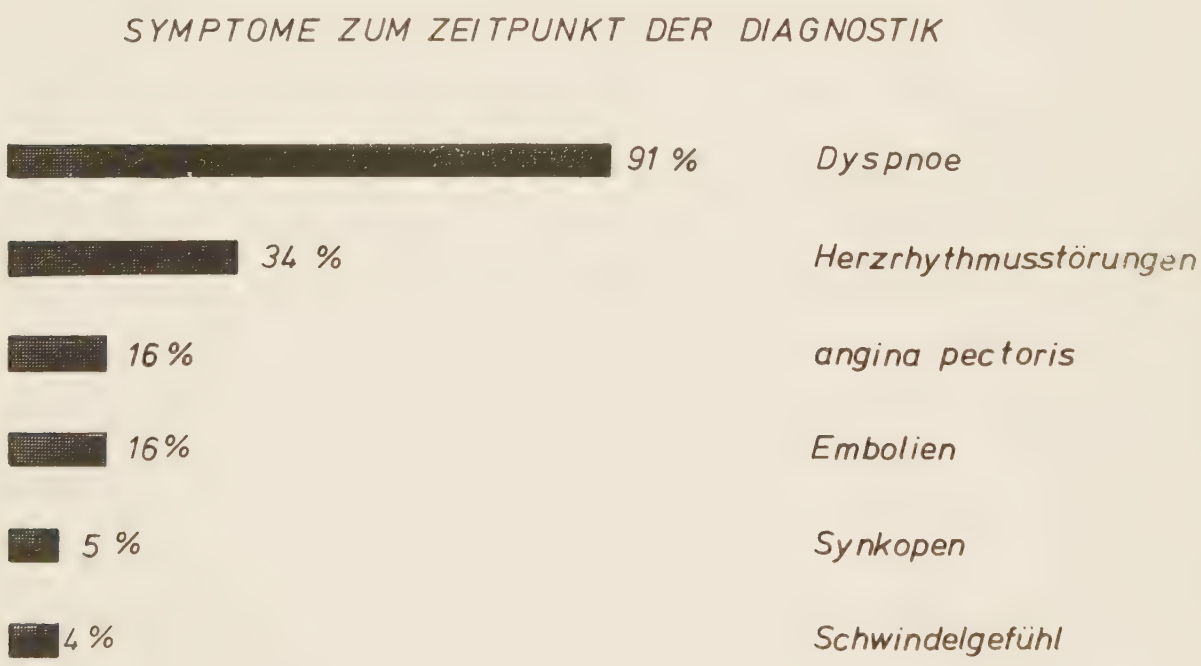


Abb. 3

Man erkennt zunächst, daß erwartungsgemäß fast alle Patienten (91%) über Atemnot zu klagen hatten, bei den restlichen 9% hatte eine Dyspnoe zu einem früheren Zeitpunkt bestanden. Die klinische Problematik dieser Patienten soll zu einem

späteren Zeitpunkt gesondert besprochen werden. 34% der Patienten klagten über Herzrhythmusstörungen, 16% über pectanginöse Beschwerden, die bei allen Patienten so typisch im Sinne einer coronaren Herzerkrankung geschildert wurden (Auftreten bei körperlicher Belastung, Lokalisation in der Herzgegend, Ausstrahlung der Schmerzen in den linken Arm, Verschwinden der Beschwerden bei 3 der 5 Patienten innerhalb von 5 Minuten nach der Einnahme von einer Kapsel Nitrolingual), daß zunächst vom Hausarzt der Patienten die Diagnose einer Coronarinsuffizienz bei Coronarsklerose gestellt wurde. 5% der Patienten gaben Synkopen an, weitere 5% Schwindelgefühl. Bei 16% der Patienten wurden zum Zeitpunkt der Diagnostik arterielle Embolien angegeben, wie aus Abb.5 hervorgeht, lag jedoch die Gesamtquote von Embolien unter Berücksichtigung des gesamten bisherigen klinischen Verlaufs der Patienten und der klinischen Angaben aus Arztberichten bei 31% mit Lokalisation in Lunge, Gehirn und Extremitäten.

Abb. 4 zeigt eine Zusammenstellung der Beschwerden, die zum Zeitpunkt des von den Patienten nach gezielter Befragung angegebenen Beginns der Erkrankung vorlagen.

Es zeigte sich, daß auch hier bei der ganz überwiegenden Zahl der Patienten (87%) eine Atemnot bestand. 25% klagten über z. T. zusätzliche rasche Ermüdbarkeit oder allgemeine körperliche Leistungsschwäche. Bei 5% der Patienten bestand eine Angina pectoris im Sinne einer coronaren Mangeldurchblu-

tung. 16% (9 Patienten) klagten über uncharakteristische Herzstiche, bei 7 dieser Patienten bestand keine Dyspnoe, 3 davon klagten über einen unregelmäßigen Herzschlag. Schwindelgefühl, Synkopen oder Embolien fehlten als Frühsymptom.

SYMPTOME BEI ERKRANKUNGSBEGINN

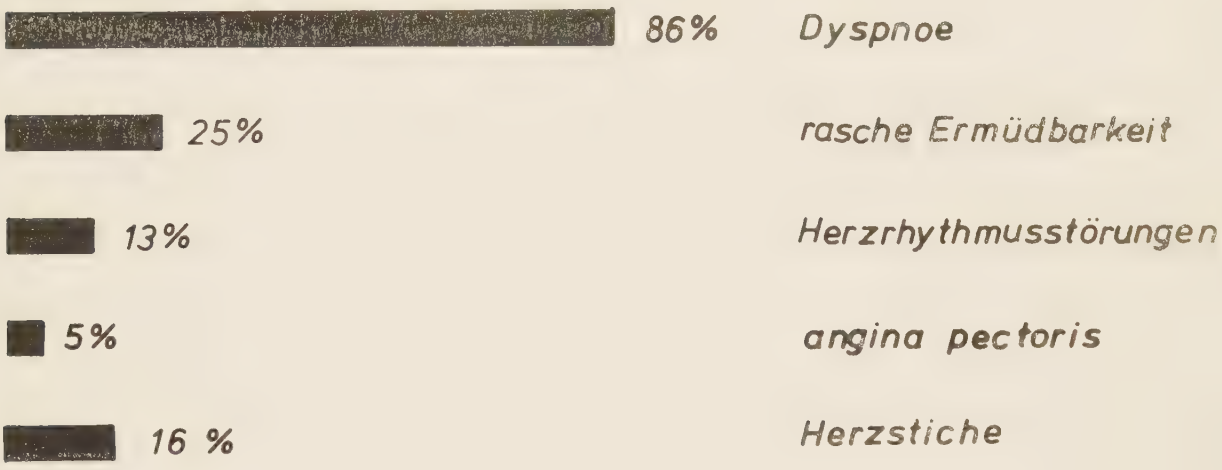


Abb. 4

HÄUFIGKEIT VON EMBOLIEN WÄHREND DER GESAMTEN BEOBACHTUNGSZEIT

LOKALISATION	ANZAHL DER PATIENTEN
Extremitäten	4
Gehirn	5
Gehirn und Extremitäten	2
Lunge	4
Insgesamt :	15 (31%)
arteriell :	11 (23%)

Abb. 5

2. Alter der Patienten und Krankheitsverlauf

In Abb. 6 ist das Alter der Patienten zum Zeitpunkt des Erkrankungsbeginns und die Anzahl der seither verstorbenen Patienten aufgetragen, ferner die entsprechende Erkrankungsdauer bis März 1975 bzw. bis zum Zeitpunkt des Todes innerhalb der verschiedenen Altersgruppen. Unter Berücksichtigung der subjektiven Fehlermöglichkeit anamnestischer Angaben über den Erkrankungsbeginn wurde als Erkrankungsbeginn nur der Zeitpunkt des ersten Auftretens einer Ruhe- oder Belastungsdyspnoe gewertet, die von den Patienten meist relativ genau angegeben werden konnte. Der zeitliche Abstand zu den übrigen Symptomen war allerdings bei fast allen Patienten nur gering, sodaß wesentliche zeitliche Fehleinschätzungen des Erkrankungsbeginns nicht entstanden wären.

Man erkennt, daß der Erkrankungsbeginn ganz überwiegend in relativ jungem Alter zu finden ist, das Maximum lag zwischen dem 30. und 45. Lebensjahr. Nur 8 der 57 Patienten waren Frauen. Bereits 30 der 57 Patienten sind verstorben (53%).

Ein wesentlicher Unterschied der Letalitätsrate ist - soweit die unterschiedlichen Patientenzahlen eine Beurteilung zulassen - in den verschiedenen Altersgruppen nicht zu verzeichnen.

Die Erkrankungsdauer beträgt, wie aus Abb. 6 hervorgeht, bei unseren Patienten maximal 10 Jahre, ein wesentlicher Un-

terschied in der Erkrankungsdauer vor allem in den etwa gleich großen Gruppen zwischen dem 31. und 45. Lebensjahr, ergibt sich weder für die einzelnen Altersgruppen noch für die noch lebenden oder verstorbenen Patienten.

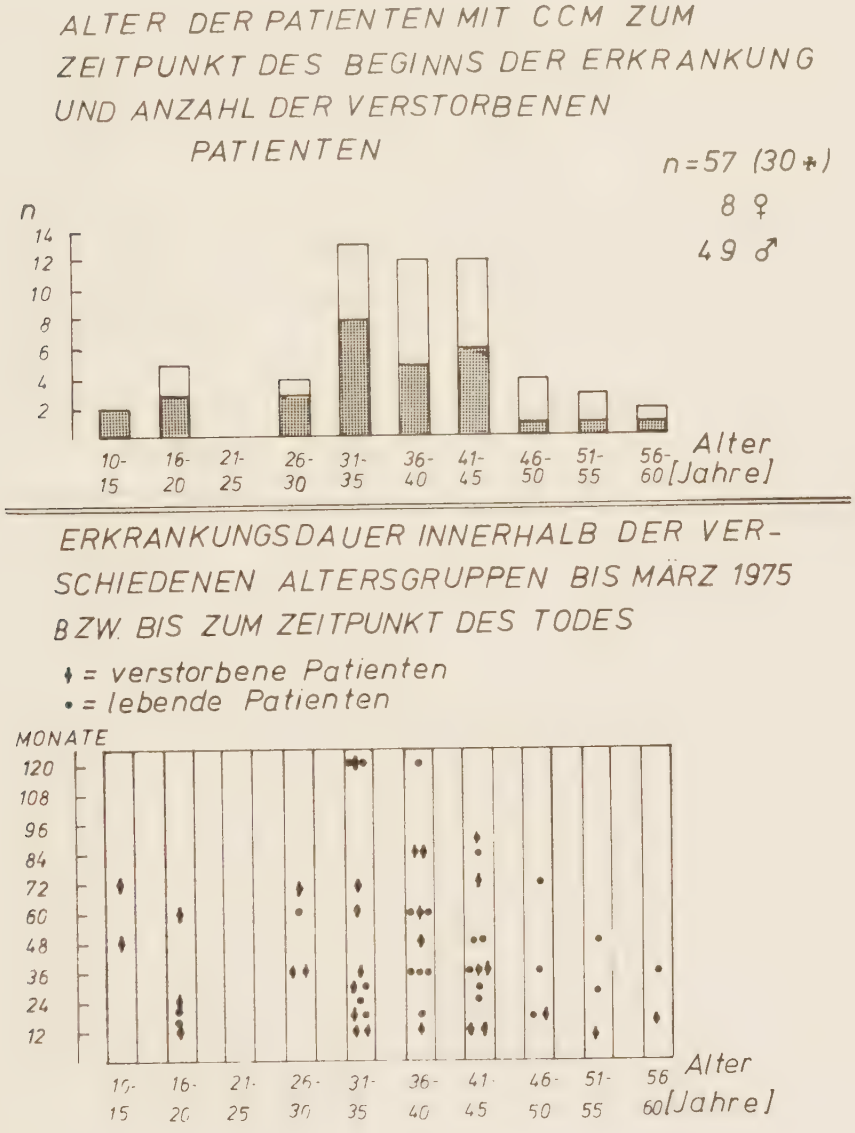


Abb. 6

Im Gesamtkollektiv (Abb. 7) bestand jedoch ein deutlicher allerdings nicht signifikanter Unterschied ($p < 0,2$) von 6 Monaten bei einer Gesamterkrankungsdauer von 47,8 bei den noch lebenden und nur 41,7 Monaten bei den bereits verstorbenen Patienten. Bei bisher 53% insgesamt verstorbenen Patienten erreicht damit die auf 5 Jahre Erkrankungsdauer berechnete Gesamtletalität 70%.

MITTELWERTE DER ERKRANKUNGSDAUER DER LEBENDEN UND VERSTORBENEN PATIENTEN MIT CCM

PATIENTEN	ERKRANKUNGSDAUER
lebend n=27	$\bar{x}$ = 47,8 ± 31,1 [Monate]
verstorben n=30	$\bar{x}$ = 41,7 ± 30,1 [Monate]

Abb. 7

In Abb. 8 sind die Todesursachen zusammengestellt, die sich nach eigenen Beobachtungen an unserer Klinik verstorbener Patienten ergaben, ferner aus Nachforschungen bei Hausärzten oder entsprechenden Kliniken. Es zeigte sich, daß es bei 21 der insgesamt 30 verstorbenen Patienten (70%) zu einer zunehmenden cardialen Dekompensation gekommen war, bei 6 Patienten (20%) zu einem plötzlichen Herztod. Ein Patient (3,3%) starb an den Folgen einer Hirnembolie, 2 Patienten

verstarben an Lungenembolien (6,7%).

TODESURSACHE BEI 30 VERSTORBENEN PATIENTEN MIT CCM

zunehmende cardiale Dekompensation	n = 21 [70 %]
plötzlicher Herztod	n = 6 [20 %]
Hirnembolie	n = 1 [3,3%]
Lungenembolie	n = 2 [6,7%]

Abb.8

Bei insgesamt 10 der 57 Patienten bestand nach den anamnestischen Angaben und den zur Verfügung gestellten Originalunterlagen einschubweiser Verlauf der Erkrankung, wobei vor und nach dem z. T. völlig beschwerdefreien Intervall jeweils eine schwere Herzinsuffizienz oder sogar eine Herzdekompensation bestanden hatten. Die Angaben über die Dauer dieser beschwerdefreien Intervalle waren allerdings sehr ungenau und lagen, soweit eine Präzisierung der Aussagen möglich war, zwischen 8 und 20 Monaten. Bei insgesamt 3 Patienten, die in unserer stationären und ambulanten Kontrolle standen, konnten wir uns jedoch an Hand eigener Befunde von einem

solchen schubweisen Verlauf der Erkrankung überzeugen. Das weitgehend beschwerdefreie Intervall dieser Patienten betrug zwischen 8 und 12 Monaten. Während dieser Zeit nahmen die Patienten wieder ihre Arbeit auf, ein Patient spielte angeblich mehrere Stunden pro Woche wieder Tennis, ein Weiterer unternahm wieder ausgedehnte Wanderungen in hügeligem Gelände, was zuvor unmöglich gewesen war. Röntgenologisch hatte sich bei einem dieser Patienten die Herzgröße völlig normalisiert, bei den beiden übrigen Patienten war das Herz in diesem Intervall nur noch gering vergrößert. 4 der insgesamt 10 Patienten mit einem offenbar schubweisen Krankheitsverlauf sind inzwischen verstorben.

3. Elektrocardiographische Untersuchungen

3.1 Elektrocardiogramm zum Zeitpunkt der Diagnostik

Abb. 9 zeigt den QRS-Hauptvektor zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Auffallend ist, daß bei dem ganz überwiegenden Teil der Patienten (89%) ein Linkstyp oder ein überdrehter Linkstyp vorlag.

47% zeigten einen Linkstyp, 42% einen überdrehten Linkstyp (Abb. 10). In insgesamt 9% der Fälle fand sich ein Norm- oder Steiltyp, bei einem Patienten lag der sehr ungewöhnliche Fall eines überdrehten Rechtstyps vor. Weitere auffallend

QRS-HAUPTVEKTOR BEI 57 PATIENTEN
MIT CONGESTIVER CARDIOMYOPATHIE

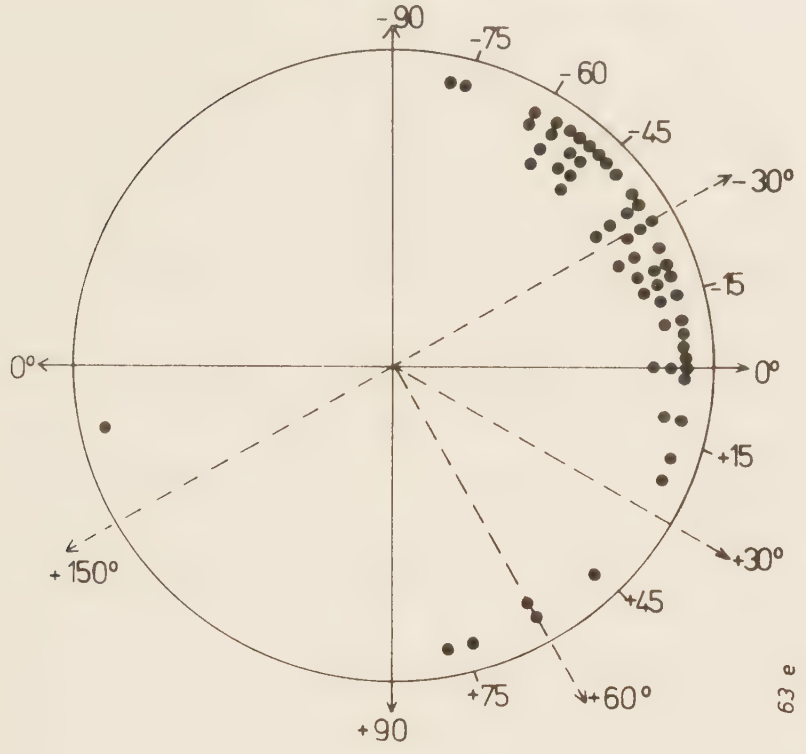


Abb. 9

HÄUFIGKEIT VERSCHIEDENER EKG-BEFUNDE BEI 57 PATIENTEN MIT CCM

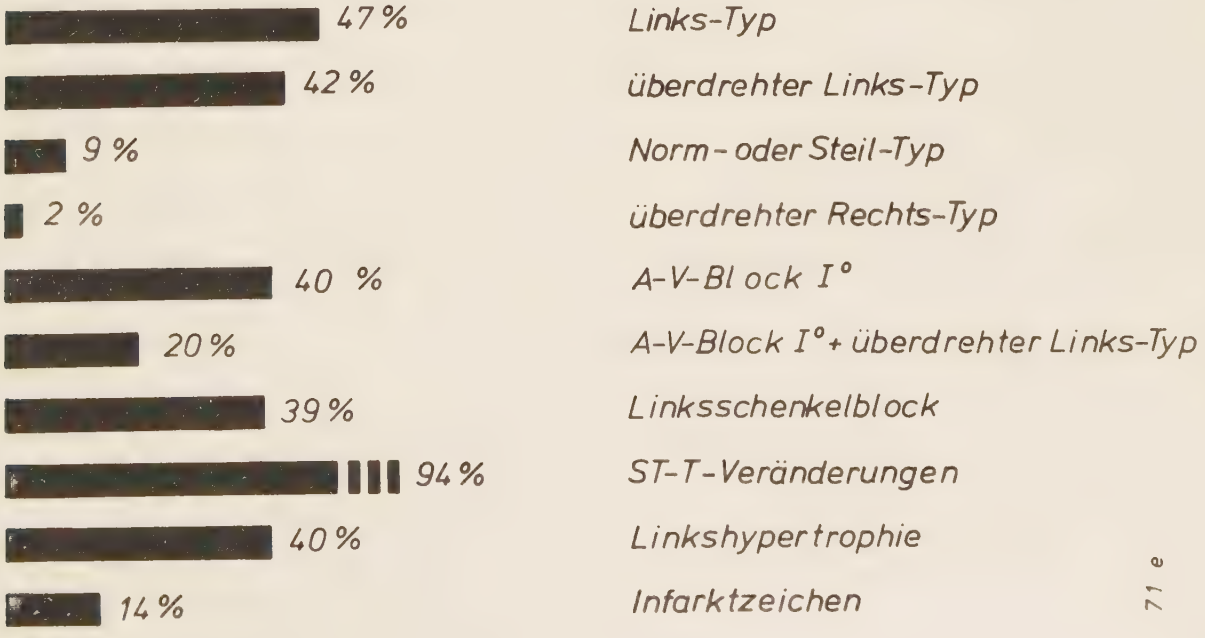


Abb. 10

häufige Veränderungen waren ein a-v-Block I. Grades (40%), der in 20% als Hinweis auf einen linksanterioren Hemiblock mit einem überdrehten Linkstyp kombiniert war, ferner ein kompletter Linksschenkelblock (39%) und Linkshypertrophiezeichen in 40% der Fälle. (Der Anteil von Patienten mit Linkshypertrophiezeichen bezieht sich auf die Gesamtzahl von 57 Patienten, wobei alle Patienten mit Linksschenkelblock zur Gruppe der Patienten ohne Linkshypertrophiezeichen gezählt wurden, auch wenn besonders hohe linkspräcordiale R-Zacken den Verdacht auf eine Linkshypertrophie erweckten). Bei 2 Patienten lag ein kompletter Rechtsschenkelblock, bei 2 weiteren ein inkompletter Rechtsschenkelblock vor. Fast alle Patienten (94%) zeigten Veränderungen der ST-Strecke, meist in Form einer descendierenden Senkung linkspräcordial und gleichzeitig Veränderungen der T-Welle in Form von präterminaler T-Negativität oder T-Abflachung. Diese Kammerendteilveränderungen fanden sich bei Patienten mit und ohne Digitalisbehandlung in gleicher Häufigkeit. Ein abgelaufener Vorderwandinfarkt wurde durch R-Verluste in den Brustwandableitungen oder durch tiefe Q-Zacken in den Extremitätenableitungen bei insgesamt 14% der Patienten vorgetäuscht, bei allen diesen Patienten war auch eine entsprechende Einweisungsdiagnose zuvor gestellt worden.

Die zum Zeitpunkt der Diagnostik vorhandenen oder während der gesamten Beobachtungszeit aufgetretenen häufigsten Herzrhythmusstörungen sind in Abb. 11 zusammengestellt. Während sich ventrikuläre Extrasystolen bei 56% der Patienten fanden,

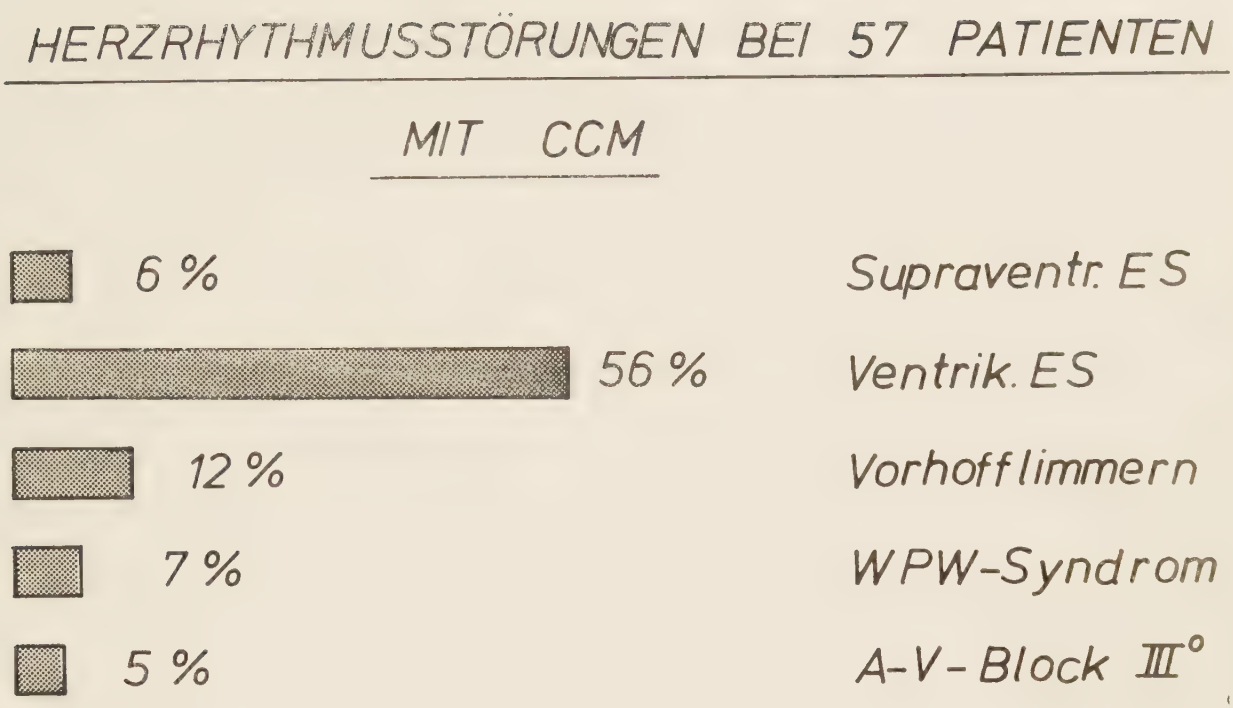


Abb. 11

konnten supraventrikuläre Extrasystolen nur bei 6% der Patienten nachgewiesen werden. Vorhofflimmern zeigten 15%. Ein WPW-Syndrom, in allen Fällen in Verbindung mit paroxysmalen Tachycardien,war bei 7% der Patienten nachweisbar. Bei 5% kam es zum Auftreten eines a-v-Block III. Grades, wobei auffiel, daß jeder dieser Patienten vorher einen überdrehten Linkstyp sowie einen a-v-Block I. Grades aufwies.

3.2 EKG-Veränderungen während des Krankheitsverlaufes

Zur weiteren Klärung der Bedeutung von Elektrocardiogrammbefunden bei CCM, insbesondere im Hinblick auf die Verlaufsbeurteilung, wurde das Verhalten des QRS-Hauptvektors und

der QRS-Breite über mehrere Jahre verfolgt. Hierfür wurden eigene elektrocardiographische Untersuchungen der Patienten ausgewertet sowie Original EKG-Registrierungen aus früherer Zeit, die wir von Haus-, Amts- und Werksärzten der Patienten oder verschiedenen Kliniken als Originalregistrierung dankenswerterweise zur Verfügung gestellt bekamen.

Bei insgesamt 27 Patienten konnte der Verlauf elektrocardiographisch verfolgt werden. Abb. 12 zeigt das Verhalten des QRS-Hauptvektors während der Beobachtungszeit.

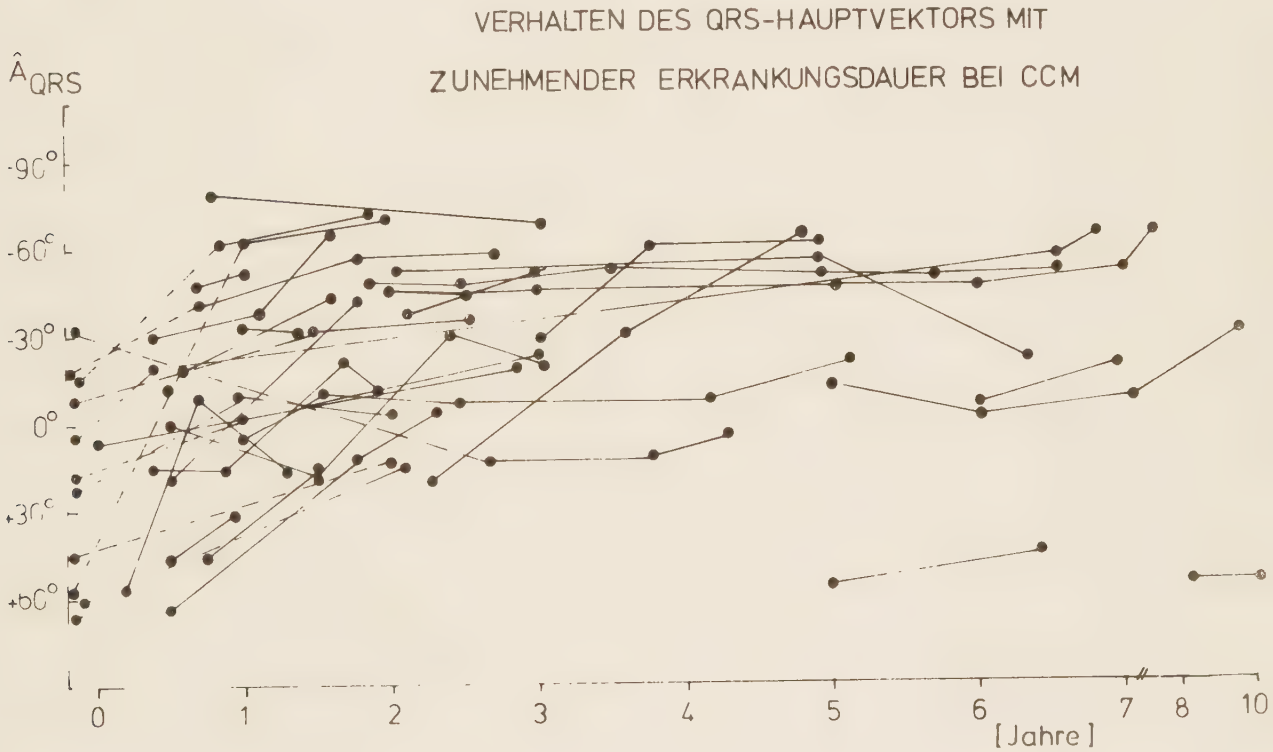


Abb. 12: Verhalten des QRS-Hauptvektors mit zunehmender Erkrankungsdauer bei 27 Patienten mit CCM. Abszisse :Erkrankungsdauer in Jahren, Ordinate: QRS-Hauptvektor. Bei den Patienten mit gestrichelt gezeichneter Linie fand sich ein entsprechender Hauptvektor in Elektrocardiogrammen vor Auftreten einer klinischen Symptomatik.

Bei der ganz überwiegenden Zahl der Patienten kam es mit zunehmender Dauer der Erkrankung zu einem Abdrehen des Hauptvektors nach links. Nur 2 Patienten zeigten einen QRS-Hauptvektor von mehr als 0^{o} bei einer Erkrankungsdauer von mehr als 3 bis 4 Jahren.

Abb. 13 zeigt die QRS-Breite in Abhängigkeit von der Krankheitsdauer.

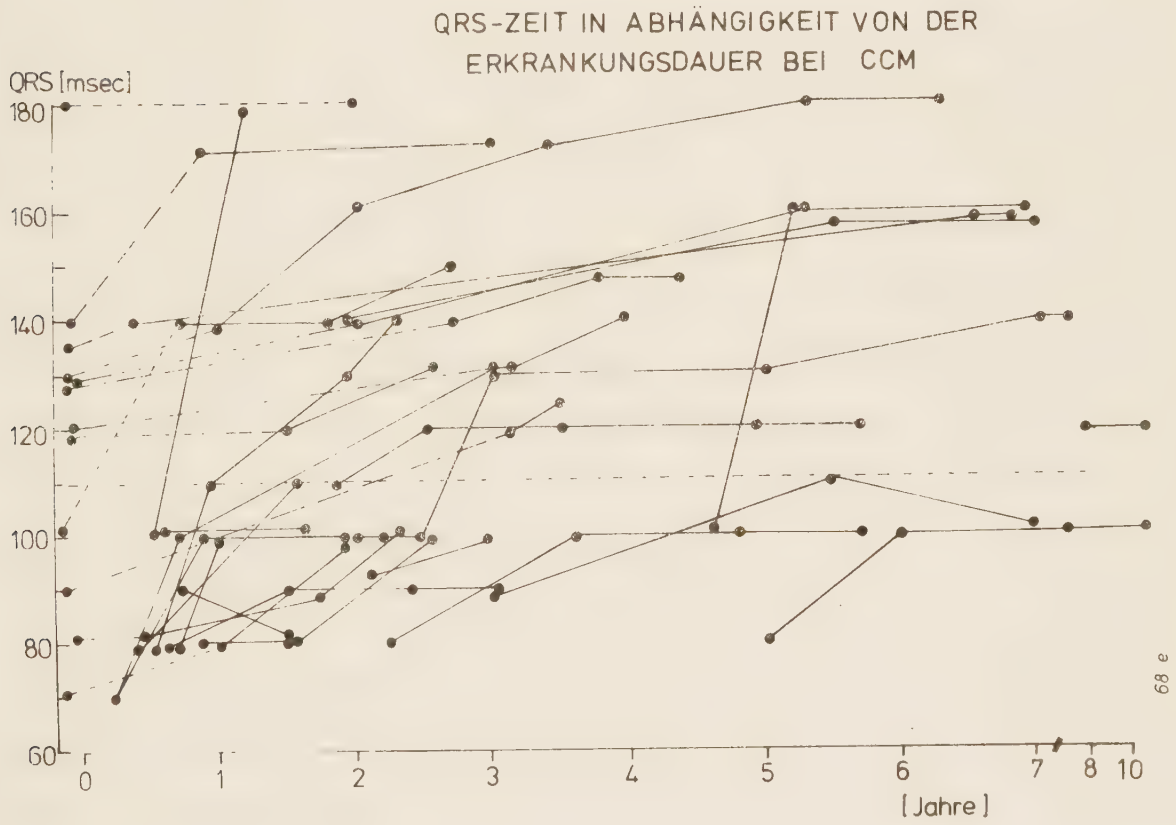


Abb. 13

Man erkennt eine z. T. schon innerhalb kurzer Zeit zunehmende Verbreiterung des QRS-Komplexes bei der Mehrzahl der Patienten. Nur 3 Patienten, deren Beobachtungszeit noch rela-

tiv kurz ist, zeigten bisher keine Verbreiterung. Auffallend war, daß sich als Folge der zunehmenden QRS-Dauer bei 8 Patienten (30%) ein kompletter Schenkelblock entwickelte. 6 dieser Patienten zeigten das Bild eines kompletten Linksschenkelblocks, 2 das eines kompletten Rechtsschenkelblocks.

3.3 Elektrocardiographische Frühveränderungen

Mit der Frage nach elektrocardiographischen Frühveränderungen und ihrer prognostischen Bedeutung wurden ebenfalls bei Haus-, Amts- und Werksärzten der Patienten sowie je nach den verschiedenen anamnestischen Hinweisen bei verschiedenen Kliniken nach Elektrocardiogrammen vor klinischer Manifestation der Erkrankung gesucht. Bei insgesamt 11 Patienten fanden sich Elektrocardiogramme mit einem pathologischen Befund, und zwar zeigten 7 Patienten mit Linksschenkelblock, 2 mit Vorhofflimmern und 2 mit ventrikulären Extrasystolen diese EKG-Veränderungen bereits 2 bis 13 Jahre vor klinischer Manifestation der CCM (Abb. 14).

Bei 7 dieser insgesamt 11 Patienten konnte ferner eine Thoraxaufnahme vor klinischer Manifestation der Erkrankung erhalten werden, die z. T. gleichzeitig oder aber kurz nach Feststellung des pathologischen EKG-Befundes angefertigt wurde. Bei 2 Patienten (" $<$ 0,500") konnten keine Originalthoraxaufnahmen zur Verfügung gestellt werden, in entsprechenden Arztberichten wurde jedoch ein normaler Röntgenbefund des Herzens beschrieben. Für diese Patienten wurde deshalb in Abb. 14 unter der Annahme eines normalen Herz-Thorax-

EKG-VERÄNDERUNGEN BEI CONGESTIVER CARDIOMYOPATHIE
VOR KLINISCHER MANIFESTATION DER ERKRANKUNG

Patient	EKG-Befund	Zeitraum vor Erkr.	Beschwerden	H-T-Quotient vor Erkr.	H-T-Quotient nach Erkr.	Erkr. Dauer
H.K. 33J.	VH-Fl.	8 J.	—	0,475	0,590	1 J.
W.G. 37J.	VH-Fl.	3,5J.	—	0,465	0,580	3 J.
M.P. 58J.	ventr.ES	12 J.	(+)	0,480	0,563	3 J.
N.A. 47J.	ventr.ES(polymorph)	13 J.	(+)	—	0,540	2 J.
P.W. 40J.	LSB	3,5 J.	—	(<0,500)	0,560	6 J.
V.F. 40J.	LSB	13 J.	—	0,487	0,651	2 J.
S.W. 57J.	LSB(intermitt)	3 J.	(+)	0,462	0,600	7 J.
L.W. 47J.	LSB	8 J.	—	—	0,540	6 J.
P.H. 53J.	LSB	2,5J.	—	0,498	0,594	2,5 J.
W.H. 49J.	LSB	2 J.	—	(<0,500)	0,617	8 J.
L.E. 49J.	LSB	5 J.	(+)	0,434	0,520	3 J.

Abb. 14:(Erklärung s. Text)

Quotienten die Bezeichnung ($<0{,}500$) verwendet.

Bei 3 Patienten mit Linksschenkelblock (Patient V.F., L.W., P.H.) waren die Elektrocardiogramme als Routinemaßnahme anläßlich eines stationären Aufenthaltes wegen verschiedener Erkrankungen angefertigt worden,ohne daß dabei besondere Hinweise auf eine cardiale Erkrankung bestanden hätten (Magenulcus, Pyelonephritis, Verkehrsunfall mit Fraktur der Beine und anschließender Begutachtung). Bei 2 Patienten mit Linksschenkelblock (Patient S.W., L.E.) (Bezeichnung "(+)" in der Spalte "Beschwerden"der Abb. 14) erfolgte eine EKG-Untersuchung 3 bzw. 5 Jahre vor klinischer Manifestation der

CCM wegen vorrübergehender uncharakteristischer Stiche in der Herzgegend ohne Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit oder Hinweise für eine akute entzündliche Erkrankung. Bei einem Patienten war eine sportärztliche Untersuchung wegen der Frage der Eignung zum Hochleistungssport Anlaß für eine EKG-Untersuchung, bei der dann ein kompletter Linksschenkelblock festgestellt wurde. Bei dem 7. Patienten mit Linksschenkelblock schließlich wurde ein Elektrocardiogramm wegen eines bei einer Routineuntersuchung festgestellten leisen Herzgeräusches angefertigt, das als akzidentelles Geräusch aufgefaßt wurde. Bei der jetzigen Untersuchung dieses Patienten in unserer Klinik war kein pathologischer Geräuschbefund feststellbar. Bei 3 der Patienten mit Herzrhythmusstörungen waren die von den Patienten empfundenen unregelmäßigen Herzschläge Anlaß zu einer EKG-Untersuchung, bei einem Patienten fiel der unregelmäßige Herzschlag bei einer Durchleuchtung des Thorax anläßlich einer Röntgenreihenuntersuchung durch das Gesundheitsamt auf, ohne daß dies dem Patienten vorher bekannt gewesen wäre.

Rechts in der Abb. 14 sind zum Vergleich die erstmals nach Beginn einer Dyspnoe festgestellten Herzgrößen sowie die Erkrankungsdauer wiedergegeben, die zwischen einem Jahr und 8 Jahren schwankte. Eine gerichtete Beziehung zwischen Art des EKG-Befundes, der Zeit der Feststellung dieses Befundes vor dem klinischen Beginn der Erkrankung sowie der Herzgröße und der Erkrankungsdauer nach klinischer Manifestation der CCM läßt sich nicht erkennen.

4. His-Bündel-Elektrographie

Zur Lokalisation von a-v-Überleitungsstörungen und der Leitungsverzögerung bei Vorliegen eines Linksschenkelblocks wurde bei 10 Patienten ein His-Bündel-Elektrogramm abgeleitet und eine Vorhofstimulation durchgeführt.
9 der insgesamt 10 Patienten zeigten einen Linksschenkelblock, bei einem Patienten lag eine normale QRS-Breite vor, 4 Patienten wiesen einen a-v-Block I. Grades auf, 2 Patienten Vorhofflimmern, bei insgesamt 5 Patienten bestand ein überdrehter Linkstyp (Abb. 15).

HIS-BÜNDEL-ELEKTROGRAPHIE BEI CCM (n=10)

Name - Alter	EKG-BEFUND		Δ_{QRS}	AH-Zeit (msec)	HV-Zeit (msec)
G.C. 48J. ♂	LSB	AV I°	-77°	122	60
P.L. 15J. ♂	LSB	AV I°	-58°	130	190
H.S. 45J. ♂	LSB	AV I°	-51°	108	76
J.P. 42J. ♂	LSB	VH-Fl.	- 9°	—	65
G.K. 43J. ♂	LSB	VH-Fl.	+63°	—	56
W.L. 34J. ♂	LSB		-56°	92	58
F.V. 41J. ♂	LSB		-60°	84	70
H.W. 48J. ♂	LSB		-20°	80	80
F.L. 45J. ♂	LSB	AV I°	+10°	128	60
A.N 47J. ♂	QRS	100msec	+15°	115	40

Abb. 15

Bei den Patienten mit a-v-Block I. Grades zeigte sich entweder eine Verlängerung der AH-Zeit (Normalwert 55-123 msec) (Patient G.C., P.L., F.L.) oder eine Verlängerung der HV-Zeit (Patient P.L., H.S.). (Normalwert 29-57 msec), wobei bei dem Patienten P.L. beide Intervalle gleichzeitig deutlich verlängert waren mit einer unseres Wissens bisher nicht beschriebenen extremen Verlängerung der HV-Zeit auf 190 msec. Dieser Patient zeigte auch als Einziger ein von der Norm abweichendes Verhalten bei hochfrequenter Vorhofstimulation. Bereits bei einer Frequenz von 100 kam es zu einer Blockierung der Impulsausbreitung. Sie betraf jedoch nicht wie im Normalfall bei hoher Stimulationsfrequenz das AH-Intervall, sondern das HV-Intervall (Abb. 16). Diesem Patienten wurde prophylaktisch ein Herzschrittmacher implantiert. Bereits einige Wochen später fand sich bei ihm ein totaler a-v-Block.
8 der 9 Patienten mit Linksschenkelblock zeigten eine Verlängerung der HV-Zeit über den oberen Normwert von 57 msec.

5. Coronarographie

Bei 19 der insgesamt 36 ausgemessenen Coronarangiogrammen von Patienten mit CCM lag ein ausgeglichener, bei 9 ein Rechts- und bei 8 ein Linksversorgungstyp der Coronargefäße vor (Abb. 17).

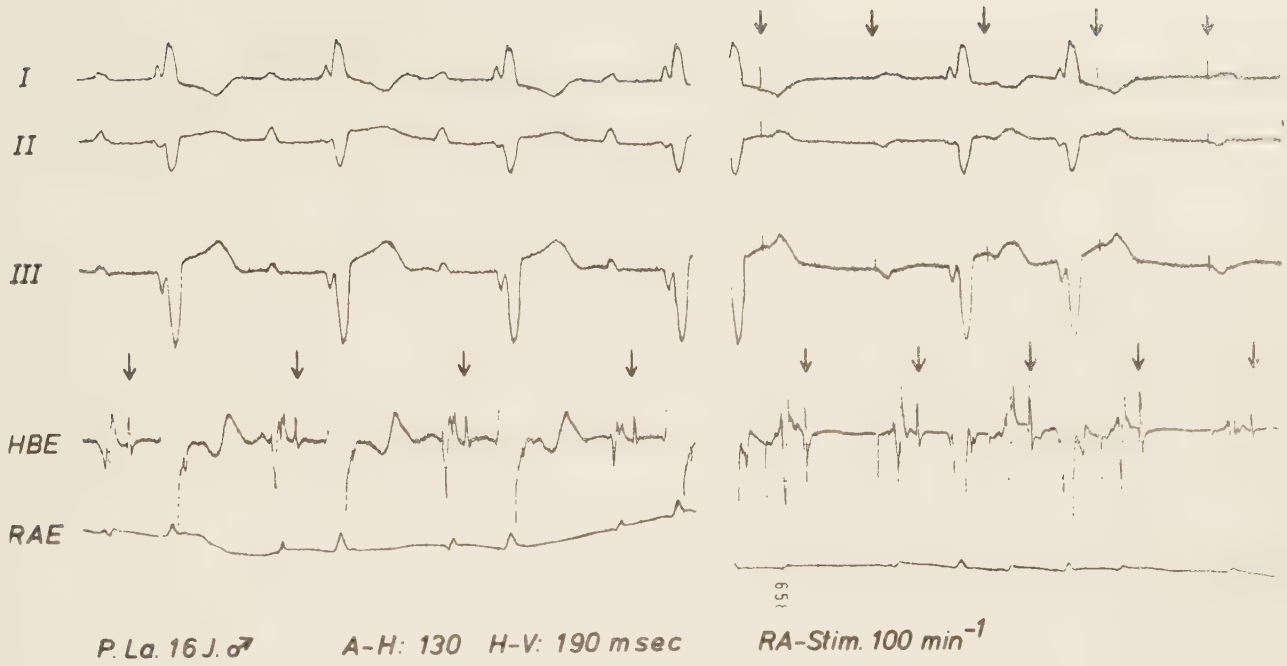


Abb. 16: His-Bündel-Elektrogramm und Vorhofstimulation bei einem Patienten mit CCM. Aufgezeichnet sind das Elektrocardiogramm (Ableitung I bis III), das His-Bündel-Elektrogramm (HBE) und das intracardiale Elektrocardiogramm des rechten Vorhofs (RAE). Die Pfeile markieren das His-Potential bzw. die Stimulationsimpulse (rechts oben).

Wie aus dieser Abbildung hervorgeht, bestand sowohl beim Vergleich des Gesamtkollektivs als auch beim Vergleich der verschiedenen Versorgungstypen ein signifikanter Unterschied im Durchmesser der ausgemessenen Gefäßabschnitte.

Die größten absoluten Durchmesser im Gesamtkollektiv fanden sich erwartungsgemäß im proximalen Abschnitt der rechten Coronararterie mit 5,5 mm (normal 3,5 mm) und mit 6,0 mm (normal 4,6 mm) im Stamm der linken Coronararterie (Abb. 17 und 18). Diese Absolutwerte lagen noch wesentlich höher beim Vergleich des jeweiligen Gefäßversorgungstyps. Hier fanden sich beim Rechtsversorgungstyp sogar 6,7 mmim proximalen

			Rechte CA ø[mm]			Linke CA ø[mm]		
							R. desc. ant.	
			proximal	medial	distal	Stamm	proximal	medial
Gesamt	Normal	n=24	3,5 ± 0,9	2,9 ± 0,8	2,3 ±0,8	4,5 ± 0,7	3,6 ± 0,5	2,5 ±0,3
	CCM	n=36	5,5 ± 1,5 p< 0,005	4,5 ±1,4 p< 0,005	3,7 ±1,3 p< 0,02	6,0 ±1,0 p< 0,005	4,5 ±0,9 p< 0,01	3,1 ±0,8 p< 0,05
Links-Typ Rechts-Typ Ausgegl. Vers-Typ	Normal	n=10	3,6 ± 0,6	3,0 ± 0,7	2,4 ±0,6	4,5 ±0,7	3,6 ±0,3	2,5 ±0,2
	CCM	n=19	5,5 ±1,5 p< 0,005	4,4 ±1,3 p< 0,005	3,8 ±1,0 p< 0,01	5,8 ±1,1 p< 0,005	4,4 ±0,8 p< 0,01	3,0 ±0,9 p< 0,05
	Normal	n= 7	3,9 ±0,8	3,4 ±0,7	2,9 ±0,5	4,0 ±0,5	3,4 ±0,6	2,0 ±0,5
	CCM	n= 9	6,7 ±1,8 p< 0,005	6,0 ±1,3 p< 0,005	4,5 ±1,2 p< 0,005	5,8 ±1,2 p< 0,05	4,4 ±0,7 p< 0,01	2,8 ±0,6 p< 0,01
	Normal	n= 7	3,2 ±0,7	2,3 ±0,5	1,8 ±0,5	4,9 ±0,6	4,0 ±0,7	2,9 ±0,5
	CCM	n= 8	4,2 ±0,8 p< 0,01	3,2 ±0,6 p< 0,01	2,4 ±0,5 p< 0,05	6,5 ±0,4 p< 0,005	5,0 ±1,1 p< 0,05	3,7 ±0,7 p< 0,05

Abb. 17: Coronararteriendurchmesser (mm) bei 36 Patienten mit CCM und 24 Normalpersonen.

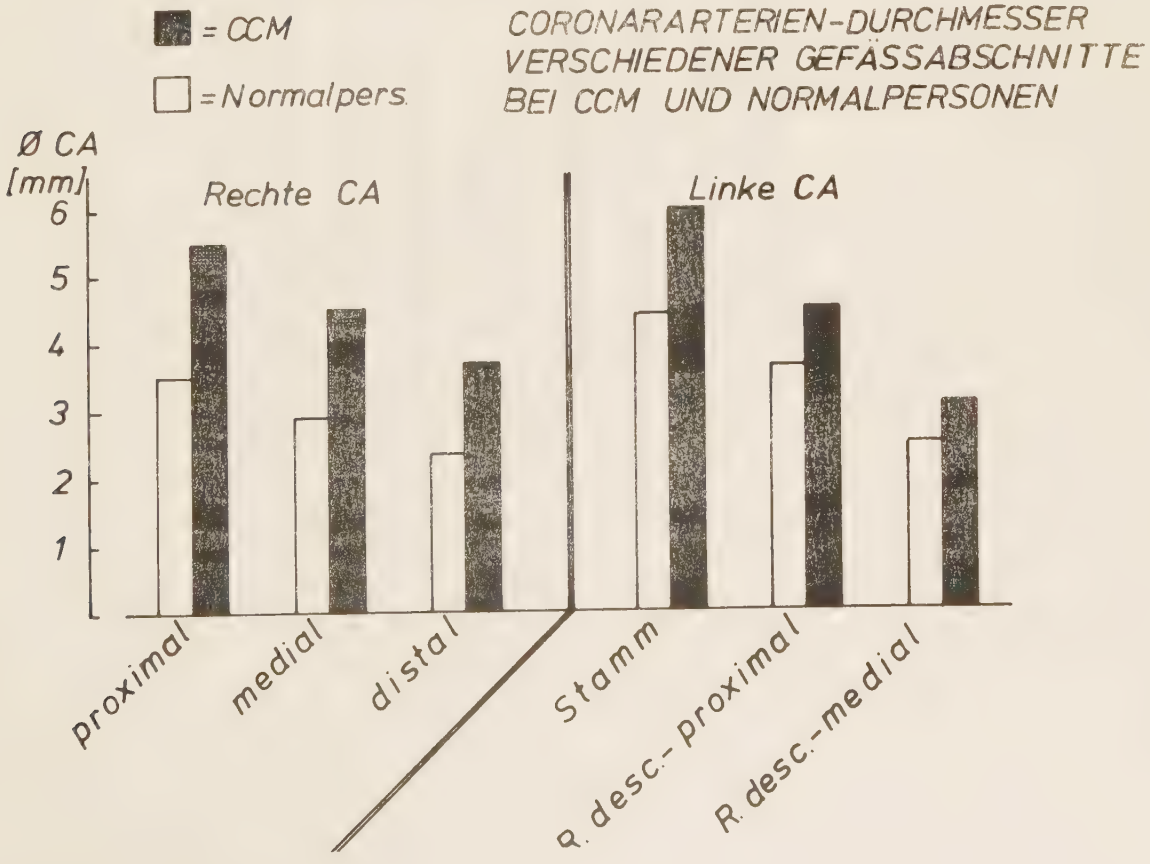


Abb. 18

Abschnitt der rechten Coronararterie (normal 3,9 mm, Zunahme 72%) und 6,5 mm im Stamm der linken Coronararterie bei Linksversorgungstyp (normal 4,9 mm, Zunahme 33% (Abb.17 und Abb. 19)).

CORONARARTERIEN-DURCHMESSER BEI CCM UND NORMALPERSONEN IN ABHÄNGIGKEIT VOM GEFÄSSVERSORGUNGSTYP

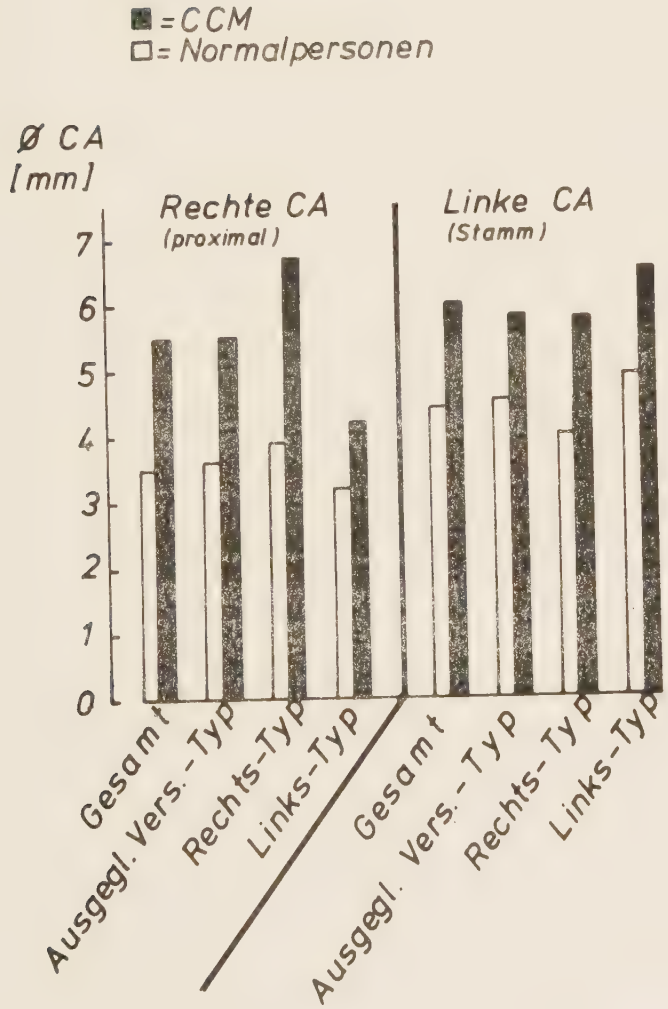


Abb. 19

Die größte relative Zunahme des Durchmessers gegenüber den Normalfällen fand sich im mittleren Abschnitt der rechten Coronararterie bei Rechtsversorgungstyp mit 6,0 mm gegenüber 3,4 mm im Normalkollektiv, das sind 77%.

Auffallend war, daß sich im Gegensatz zu den Normalpersonen, die bei den CCM-Patienten an der linken Coronararterie bei Rechtsversorgungstyp bestimmten Durchmesser nicht von denen bei ausgeglichenem Versorgungstyp unterschieden (mit Ausnahme eines geringen Abfalls des medialen Abschnitts des ramus descendens anterior von 3,0 auf 2,8 mm). Demgegenüber zeigte die rechte Coronararterie beim Vergleich von ausgeglichenem Gefäßversorgungstyp und Linksversorgungstyp sowohl bei CCM als auch im Normalfall in allen ausgemessenen Gefäßabschnitten eine deutliche Abnahme des Gefäßdurchmessers, z. B. von 5,5 mm auf 4,2 mm bei CCM und 3,6 mm auf 3,2 mm bei den Normalpersonen im proximalen Gefäßabschnitt.

Auffallend war ferner, daß sich mit Ausnahme eines Falles keine Kollateralgefäße weder im atrialen, noch im septalen oder apikalen Bereich nachweisen ließen. Ferner ließen sich bei der Auswertung der Coronararteriendurchmesser keine Beziehungen zum Alter der Patienten, zur Herzgröße im Röntgenbild, zum enddiastolischen Druck im linken Ventrikel oder zur Erkrankungsdauer der Patienten feststellen.

6. Endomyocardiale Katheter-Biopsie

6.1 Tierexperimentelle Untersuchungen

Obwohl bis zu 15 Biopsien pro Tier vorgenommen wurden, konnten keine wesentlichen Komplikationen festgestellt werden. Während des Biopsievorgangs traten lediglich 1 bis 2 ventrikuläre Extrasystolen auf, wobei kein Unterschied in Abhängigkeit vom biopsierten Myocardbezirk bestand. Verletzungen des Klappenapparates einschließlich der Sehnenfäden wurden nicht beobachtet. Häufig war die Biopsiestelle makroskopisch nicht mehr feststellbar. Wandständige Thromben im Biopsiegebiet traten nicht auf.

6.2 Endomyocardiale Katheter-Biopsie bei Patienten mit CCM

Bei insgesamt 32 Patienten wurde ausreichendes Biopsiematerial für die licht- und elektronenmikroskopische Untersuchung gewonnen. Bei insgesamt 23 Patienten wurde gleichzeitig Myocard für eine virologische Untersuchung entnommen. Insgesamt jedoch bei 27 Patienten erfolgte eine virologische Untersuchung von rechtsventrikulären Biopsien (bei 4 Patienten gelang es nicht, gleichzeitig Material für die elektronenmikroskopische Untersuchung zu erhalten).

6.2.1 Morphologisch-klinische Untersuchungen:

Abb. 20 enthält eine Zusammenstellung der gefundenen, für

die Beurteilung herangezogenen ultrastrukturellen Veränderungen. Zur semiquantitativen Beurteilung der morphologischen Befunde wurde ferner das auf Abb. 20 rechts wiedergegebene Punktesystem entwickelt.

		Punkte
1. Degenerative Veränderungen		
	selten	1
	häufig	2
2. Veränderungen der Mitochondrien		1
3. Myofibrilläre Desorientierung		
	selten	1
	häufig	2
4. Neubildung von Filamenten		1
5. Ergastoplasmalamellen		1
6. Interstitielle Fibrose		
	mittelgradig	1
	hochgradig	2
7. Hypertrophie	gering	1
	mittelgradig	2
	hochgradig	3

Abb. 20: Art der elektronenmikroskopischen Veränderungen in dem durch Katheter-Biopsie gewonnenen Myocard von Patienten mit CCM und Punktesystem für die semiquantitative morphologische Befundung der Biopsien.

Die Abbildungen 21 a bis f zeigen Beispiele der verschiedenen morphologischen Veränderungen.

Als degenerative Veränderungen wurden vor allem angesehen: 1. Myelinfiguren, 2. lysosomale Einschlüsse, 3. Proliferation des sarkoplasmatischen Reticulums, 4. Auflösung von Myofibrillen

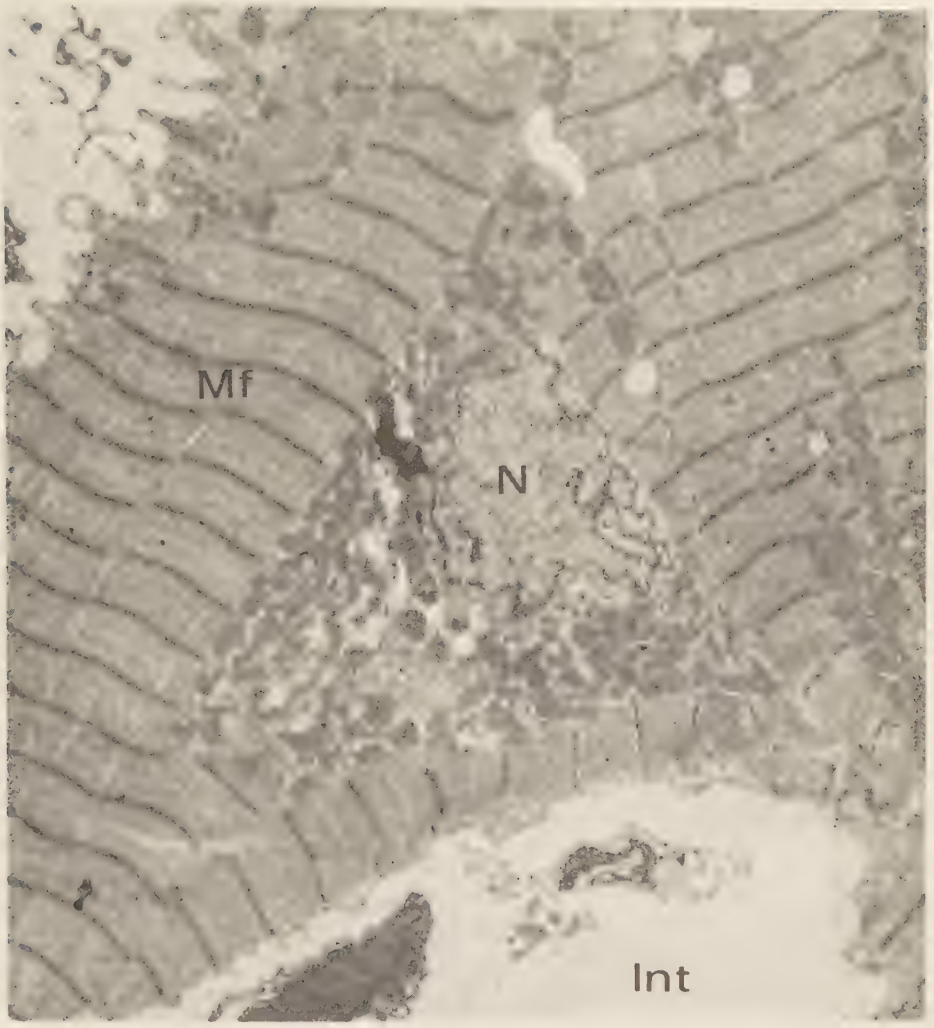


Abb. 21 a

Abb. 21 b

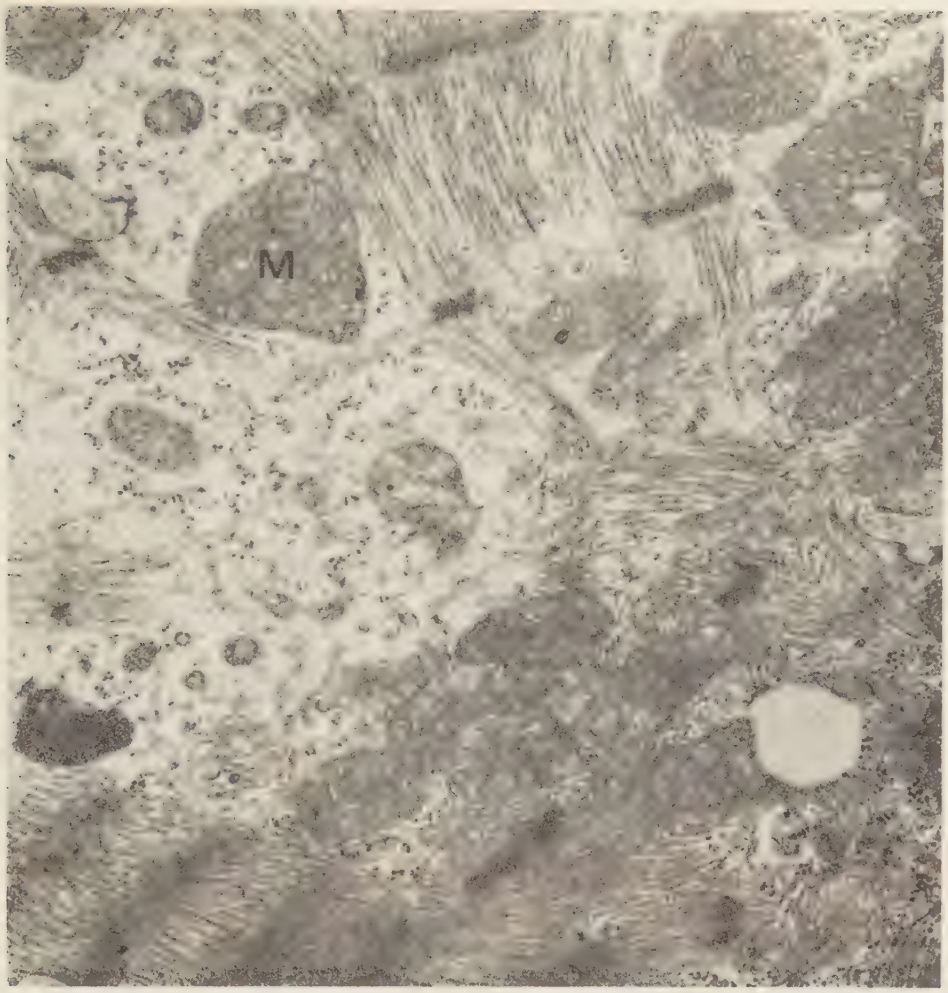


Abb. 21 c

Abb. 21 d

Abb. 21 e

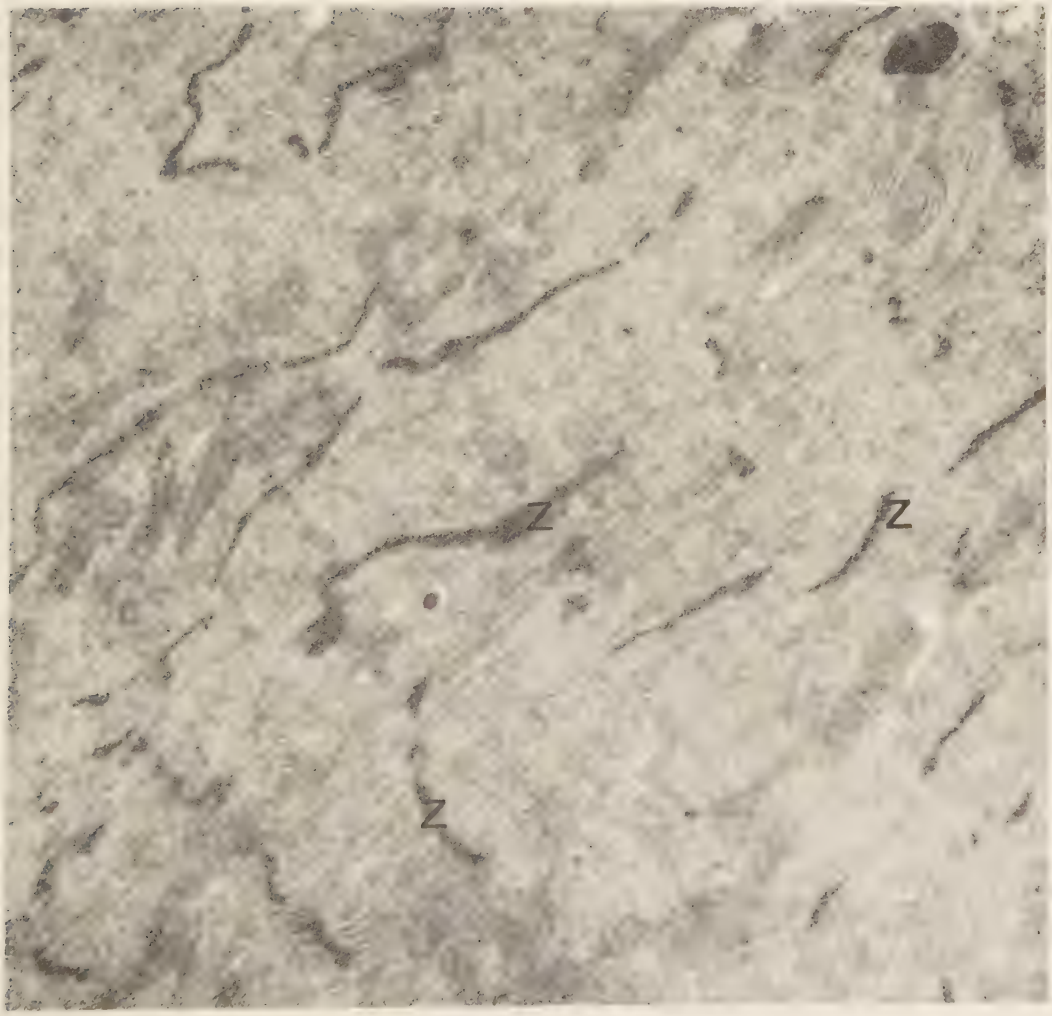


Abb. 21 f

Abb. 21 a-f: Beispiele elektronenmikroskopischer Befunde in dem durch endomyocardiale Katheter-Biopsie gewonnenen Myocard von Patienten mit CCM

Abb. 21 a-c: Myofibrilläre Desorientierung (Texturstörung): In hypertrophierten Herzmuskelzellen Auftreten abnorm verzweigter Myofibrillen (Abb.21 a+b) und einzelner Myofilamente (Abb.21 c).(Abb.21 a 3000:1,Abb.21 b 7200:1,Abb.21 c 23500:1).

Abb. 21 d: Ausgeprägte degenerative Veränderungen mit Myelinfiguren und lysosomalen Einschlüssen (Pfeile). 12500:1.

Abb. 21 e:Ergastoplasmalamellen ("rauhes Ergastoplasma"). 36000:1.

Abb. 21 f: Auflösung von Myofibrillen mit Fragmenten von Z-Streifen. 15600:1.

Abkürzungen zu Abb.21 a-f: Mf=Myofibrillen,M=Mitochondrien,N=Zellkern,Int=Interstitium,My=Myelinfiguren,Z=Z-Streifen,E=Ergastoplasmalamellen.

Die Diagnose wurde aus morphologischer Sicht bestätigt, d. h. für vereinbar mit der klinischen Diagnose gehalten, sobald neben den verschiedenen aufgeführten ultrastrukturellen Veränderungen eine myofibrilläre Desorientierung oder das Auftreten degenerativer Veränderungen nachweisbar waren.

6.2.1.1 Klinische und bioptische Diagnose

Abb. 22: Von den 32 biopsierten Patienten galt die Diagnose einer CCM bei 27 Patienten nach Anamnese und Untersuchungsbefunden als gesichert, zum Zeitpunkt der Biopsie allerdings noch nicht unter Berücksichtigung einer Verlaufsbeobachtung. In 21 Fällen wurde die Diagnose durch die Biopsie bestätigt, in 6 Fällen jedoch nicht bestätigt. Bei einem dieser 6 Patienten fand sich eine diffuse intrazelluläre und lichtmikroskopisch nicht erkennbare Ablagerung einer Speichersub-

stanz (Abb. 23).

ERGEBNIS DER HERZMUSKELBIOPSIE
BEI CONGESTIVER CARDIOMYOPATHIE (CCM)

	DIAGNOSE durch BIOPSIE	
	bestätigt	nicht bestätigt
GRUPPE I (CCM gesichert) n = 27	n=21	n= 6
GRUPPE II (CCM Verdacht) n = 5	n=3	n=2
SUMME n =32	n=24 [75%]	n=8 [25%]

Abb. 22

Bedauerlicherweise erschien dieser Patient bisher nicht für eine Fortsetzung der Diagnostik (Durchführung einer erneuten Biopsie mit histochemischen Untersuchungen des Biopsiematerials, Untersuchung der Skelettmuskulatur und eines Leberpunktates).

Auch bei den übrigen 5 der insgesamt 6 Patienten (Gruppe I, Abb. 22) lagen die genannten, für eine CCM sprechenden Kriterien nicht vor. Insbesondere fanden sich keinerlei degenerative Veränderungen und keine Hinweise einer myofibrillären Texturstörung. Diese Patienten zeigten eine nur geringe Hypertrophie der Muskelfasern, eine leichte Fibrosierung des Interstitiums, z. T. einzelne Histiozyten und Monozyten,

ferner keine Hinweise einer Neubildung von Myofilamenten und keine mitochondrialen Veränderungen.

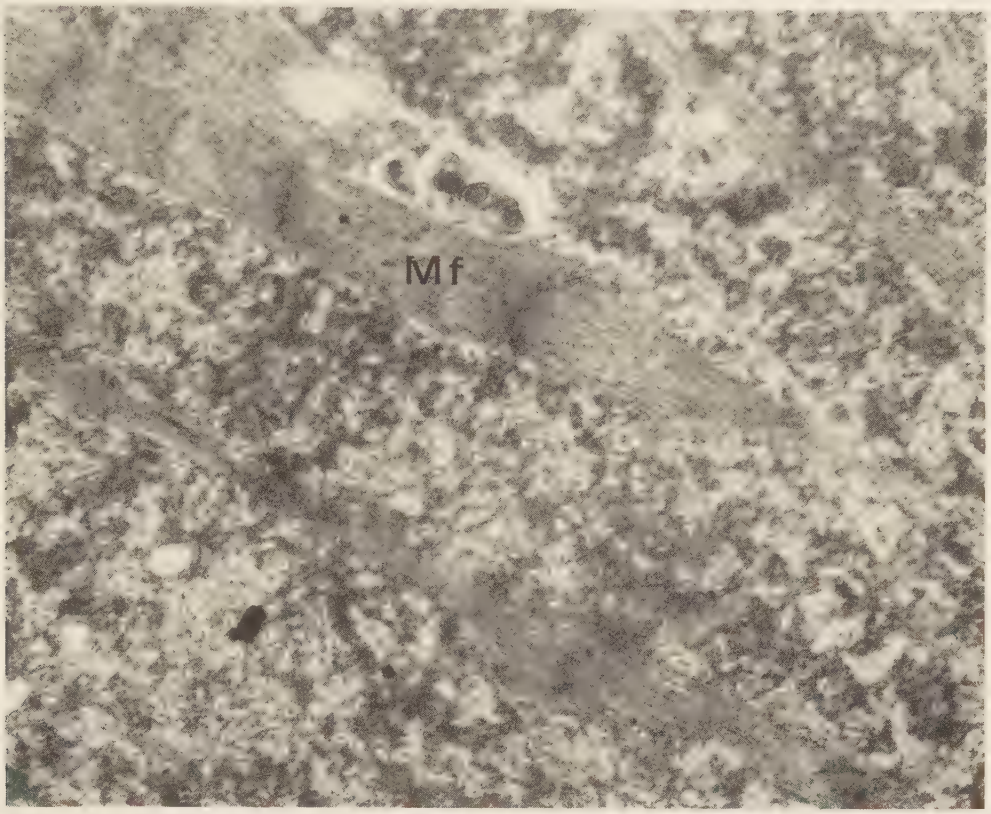


Abb. 23: Ultrastrukturelles Bild bei endomyocardialer Katheter-Biopsie eines Patienten mit der klinischen Diagnose einer CCM: Die klinische Diagnose kann nicht bestätigt werden: Nachweis einer myocardialen Speicherkrankheit mit diffuser intrazellulärer Ablagerung einer Speichersubstanz. 19200:1.

Innerhalb des Biopsieprogrammes bei CCM wurden ferner 5 Patienten biopsiert (Gruppe II, Abb. 22), bei denen klinisch lediglich der Verdacht auf eine CCM geäußert werden konnte. Bei diesen Patienten bestanden zum Zeitpunkt des für die Diagnostik erforderlichen stationären Aufenthaltes klinisch keine Zeichen einer manifesten Herzinsuffizienz, in ihrer körperlichen Leistungsfähigkeit fühlten sich diese Patienten nicht oder nur gering eingeschränkt. Röntgenologisch war das

Herz bei 3 Patienten nicht, bei 2 Patienten nur gering vergrößert, im Elektrocardiogramm zeigte ein Patient einen Linksschenkelblock, die übrigen Patienten bei Normpositionstyp des QRS-Hauptvektors Kammerendteilveränderungen in Form von descendierenden ST-Streckensenkungen ohne Linkshypertrophiezeichen. Im Ventrikulogramm fanden sich bei 2 Patienten Hinweise für ein gering vergrößertes endsystolisches und enddiastolisches Ventrikelvolumen, das Ventrikulogramm der übrigen Patienten war völlig unauffällig. Etwa 10 bis 14 Monate vor dieser stationären Untersuchung hatten bei jedem dieser Patienten jedoch eine erhebliche Cardiomegalie und die Zeichen einer Herzdekompensation bestanden, die sich nach den anamnestischen Angaben im Verlauf weniger Monate allmählich entwickelt hatte. 2 dieser Patienten lagen damals in unserer Klinik stationär. Bei den übrigen 3 Patienten konnten wir uns durch Anamnese, durch Arztberichte und zur Verfügung gestellte Originalunterlagen der auswärtigen Krankenhäuser von diesem klinischen Bild überzeugen.

Bei keinem dieser Patienten fanden sich trotz ausgedehnter serologischer Untersuchungen Hinweise für eine akute Myocarditis. Unter Einhalten strenger Bettruhe kam es bei allen Patienten zur cardialen Rekompensation und schließlich zur weitgehenden oder völligen Beschwerdefreiheit. Bei diesen 5 Patienten bestand somit das nicht seltene klinische Problem bzw. die oft schwer zu entscheidende - vor allem wegen der völlig unterschiedlich zu beurteilenden Prognose bedeutungsvolle Frage -, ob eine serologisch negative bzw. nicht

erfaßte akute Myocarditis oder aber ein schubweiser Verlauf einer CCM vorgelegen hatte.

Die Herzmuskelbiopsie von 3 dieser 5 Patienten zeigte einen für eine CCM sprechenden ultrastrukturellen Befund, das Biopsiematerial zeigte trotz des klinisch relativ gutartigen Bildes z. T. erhebliche ultrastrukturelle Veränderungen mit dem Nachweis von degenerativen Veränderungen und Texturstörungen.

Bei 2 Patienten wurde die Diagnose jedoch nicht bestätigt. Bei diesen Patienten lag ein völlig normaler morphologischer Befund vor.

Ingesamt wurde nach diesen Ergebnissen die klinischeDiagnose bei 24 Patienten (75%) bestätigt, bei 8 Patienten (25%) nicht bestätigt (Abb. 22).

6.2.1.2 Klinische Verlaufskontrolle:

Zur Überprüfung der morphologischen Beurteilung der Herzmuskelbiopsien der 32 Patienten wurde nach der Biopsie der weitere klinische Verlauf der Erkrankung durch regelmäßige ambulante Untersuchungen kontrolliert. Die Beobachtungszeit nach der Biopsie beträgt bis jetzt bei den noch lebenden Patienten im Mittel 1,9 Jahre.

Es zeigte sich, daß nur bei einem Patienten - er fiel in die Gruppe der elektronenmikroskopisch nicht bestätigten Di-

agnosen bei klinisch sicher erscheinender CCM (Gruppe I, Abb. 22) - der bisherige klinische Verlauf der morphologischen Beurteilung widerspricht. Dieser Patient hat unverändert eine erhebliche Cardiomegalie und ist weiterhin manifest herzinsuffizient. Eine Dauerbehandlung mit Diuretica ist bei ihm erforderlich.

Von den übrigen 5 der 6 Patienten aus Gruppe I, Abb. 22, zeigte 1 Patient die geschilderte myocardiale Speicherkrankheit und ist weiter erheblich herzinsuffizient. Bei den übrigen 4 Patienten finden sich klinisch keinerlei Zeichen mehr für eine noch bestehende manifeste oder latente Herzinsuffizienz, das zuvor im Röntgenbild erheblich vergrößerte Herz zeigt wieder eine normale Größe, die körperliche Leistungsfähigkeit ist nach den anamnestischen Angaben entweder gar nicht mehr oder nur gering eingeschränkt. Ursprünglich z. T. im EKG nachweisbare Linkshypertrophiezeichen sind nicht mehr vorhanden. Kammerendteilveränderungen sind deutlich geringer ausgeprägt oder fehlen jetzt völlig.

Besonders eindrucksvoll war der Verlauf bei einem 32 jährigen Patienten mit seit 6 Monaten zunehmender Atemnot. Er kam cardial erheblich dekompensiert zur stationären Aufnahme. Nach Anamnese, Untersuchungsbefund und Durchführung der üblichen ausgedehnten Diagnostik (serologische Untersuchungen, Kerzkatheteruntersuchung mit Ventrikulographie und Coronarographie) mußte eine CCM mit entsprechend schlechter Prognose angenommen werden. Das Ergebnis der Herzmuskelbiopsie

zeigte dagegen lediglich eine mäßige Hypertrophie der Muskelfasern. Das morphologische Bild widersprach somit der klinischen Diagnose einer CCM. Der Patient wurde entlassen, nachdem es, wie nicht selten bei Patienten in diesem Stadium, gelungen war ihn durch konsequente Bettruhe cardial zu rekompensieren. 6 Monate später erschien der Patient zu einer Kontrolluntersuchung. Es war ihm weiterhin zunehmend besser gegangen, das zunächst erheblich vergrößerte Herz zeigte jetzt eine normale Größe, Stauungserscheinungen waren nicht mehr nachweisbar. Zur Zeit unternimmt der Patient nach einer gesamten Beobachtungszeit von 3 Jahren sogar ausgedehnte regelmäßige Waldläufe, dies allerdings gegen unseren Rat.

Von den 21 Patienten der Gruppe I mit bestätigter Diagnose einer CCM sind bereits 11 Patienten in der Zwischenzeit verstorben, das klinische Bild der übrigen Patienten entspricht unverändert dem einer CCM.

2 der 5 Patienten aus Gruppe II, Abb. 22, mit einer bioptisch nicht bestätigten Verdachtsdiagnose einer CCM sind klinisch mit Ausnahme geringer Kammerendteilveränderungen im EKG bei einem dieser Patienten unverändert unauffällig.

Von den übrigen 3 Patienten der insgesamt 5 Patienten (Gruppe II, Abb. 22), deren z. T. erhebliche pathologische elektronenmikroskopische Befunde für eine CCM sprachen, entwickelte sich bei 2 Patienten erneut eine zunehmende Herzinsuffizienz und Cardiomegalie. Einer dieser 2 Patienten mußte in

der Zwischenzeit sogar erneut wegen einer cardialen Dekompensation im Heimatkrankenhaus behandelt werden, ohne daß sich Hinweise für eine entzündliche Herzerkrankung ergaben. De 3. Patient zeigt bisher ein unverändertes Bild. Die Verlaufsbeobachtung nach der Biopsie beträgt allerdings erst 4 Monate.

6.2.1.3 Häufigkeit und prognostische Bedeutung der elektronenmikroskopischen Befunde:

Die ultrastrukturellen Befunde von 23 Patienten mit sowohl bioptisch als auch durch Verlaufskontrollen bestätigter Diagnose einer CCM wurden für die in Abb. 20 wiedergegebene Zusammenstellung von Veränderungen bei CCM herangezogen.

Die weitere Auswertung der ultrastrukturellen Befunde ergab zunächst, daß die nachgewiesenen morphologischen Veränderungen in sehr unterschiedlicher Häufigkeit vorlagen (Abb. 24).

Durch das in Abb. 20 wiedergegebene Punktesystem wurde nun eine semiquantitative Bewertung des Biopsiebefundes durchgeführt, wobei die einzelnen Veränderungen in häufige und seltene bzw. geringe und schwere aufgeteilt wurden. Bildete man dann eine Gruppe von Patienten bis 4 Punkte (Gruppe I, 9 Patienten) und eine von Patienten ab 5 Punkten (Gruppe II, 14 Patienten), so ergab sich, daß verschiedene Veränderungen in Gruppe I nicht nur relativ seltener waren als in Gruppe II, sondern auch, daß Veränderungen von Gruppe II in Gruppe I völlig fehlten (Abb. 25). Dies betrifft die mi-

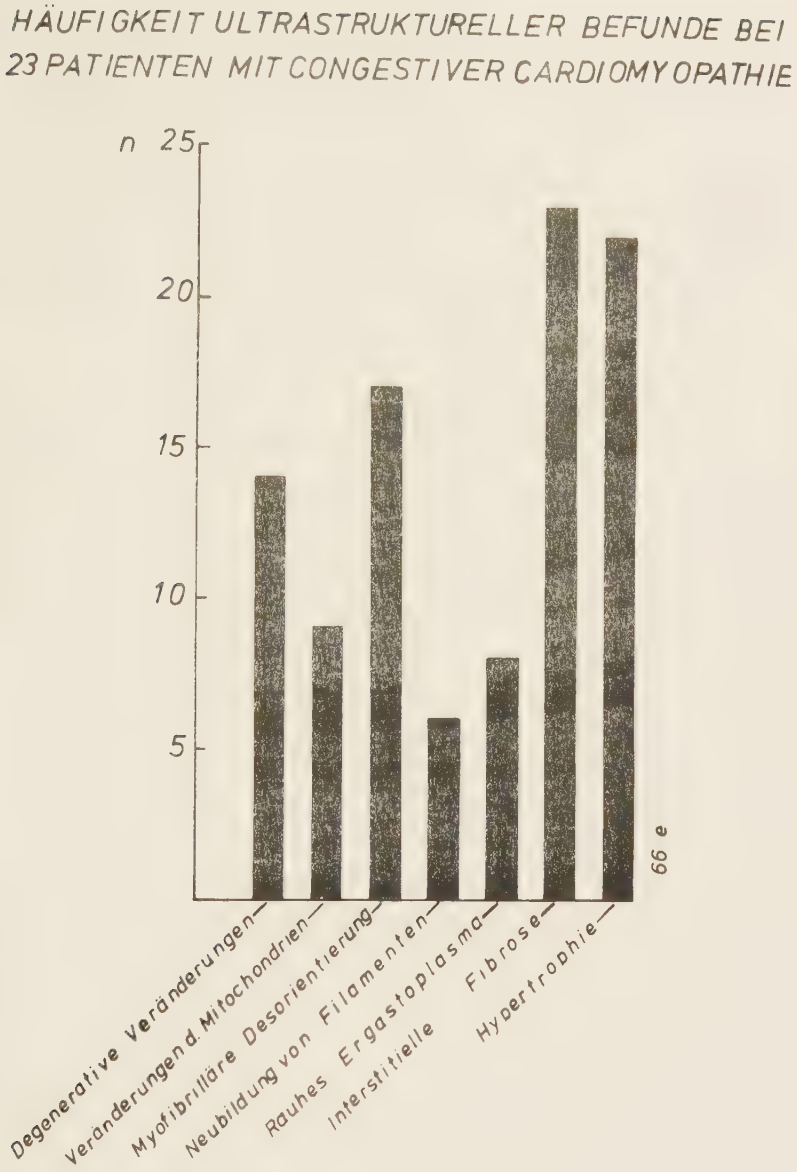
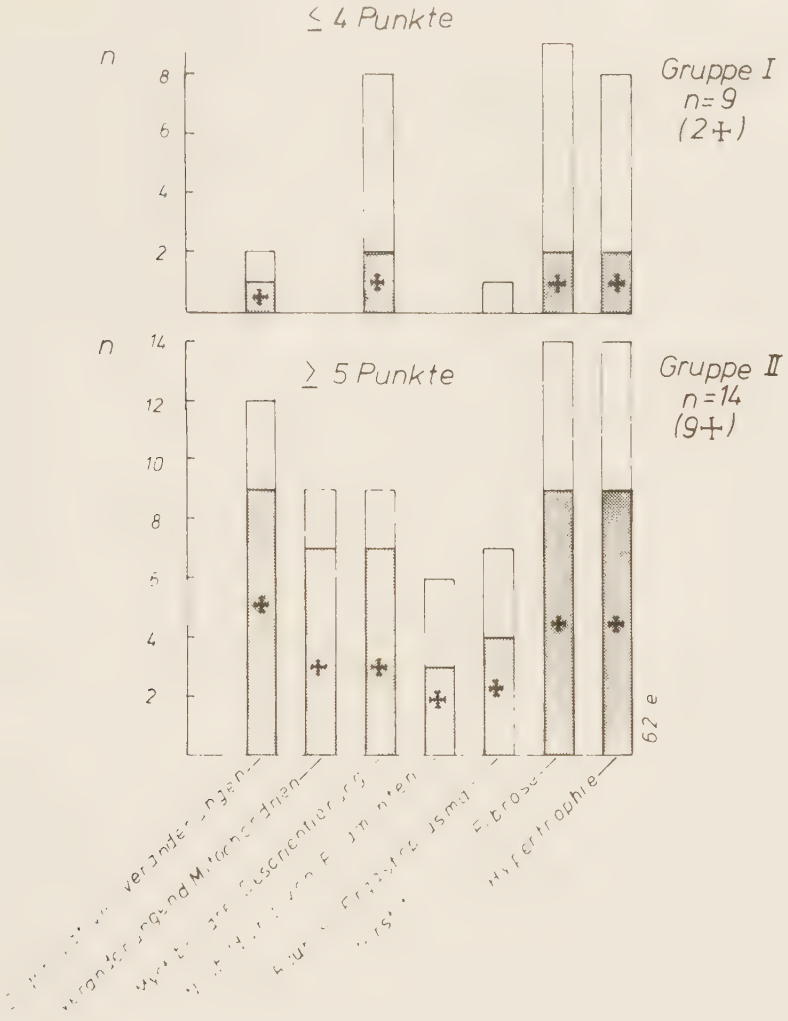


Abb. 24

tochondrialen Veränderungen und die Neubildung von Myofilamenten. Die schwarzen Anteile der Säulen in Abb. 25 geben die Häufigkeit von ultrastrukturellen Veränderungen bei den während der Beobachtungszeit seit der Biopsie gestorbenen Patienten wieder. Man erkennt, daß das alleinige Auftreten von Hypertrophie, Fibrose und myofibrillärer Desorientierung beim Vergleich von Gruppe I und II offenbar keinen Einfluß

ULTRASTRUKTURELLE BEFUNDE UND LETALITÄT
BEI 23 PATIENTEN MIT CONGESTIVER CARDIOMYOPATHIE



auf die Letalität der Patienten hat, wohl aber vor allem der Nachweis degenerativer und mitochondrialer Veränderungen.

Werden diese Befunde mit klinischen Daten verglichen, so zeigt sich, daß der einzige erhebliche Unterschied zwischen beiden Gruppen die Letalitätsrate während der Beobachtungszeit war (Abb. 26).

VERGLEICH KLINISCHER UND ULTRASTRUKTURELLER BEFUNDE BEI 23 PATIENTEN MIT C C M

	Zahl der Patienten Punkte	Alter	Erkr.-Dauer	Letalität	$\hat{A}_{QRS}$	LSB	H-T-Q	LVEDP (mm Hg)
Gruppe I (≤4 Punkte)	n=9 3,5	42,6 J.	4,10 J.	22% (2+)	20,3°	56%	0,581	17
Gruppe II (≥5 Punkte)	n=14 6,71	38,7 J.	3,89 J.	64% (9+)	23,9°	50%	0,623	18

Abb. 26: Vergleich klinischer und ultrastruktureller Befunde (semiquantitative Befundung durch ein Punktesystem) bei 23 biopsierten Patienten mit CCM. Vergleich einer Gruppe bis 4 (Gruppe I) mit einer Gruppe ab 5 Punkte (Gruppe II). Abkürzungen: A_{QRS} = Hauptvektor im Elektrocardiogramm bei Projektion in die Frontalebene, LSB = Linksschenkelblock, H-T-Q = Herz-Thorax-Quotient, LVEDP =linksventrikulärer enddiastolischer Druck.

In Gruppe I starben bisher nur 2 von 9, in Gruppe II dagegen bereits 9 von 14 Patienten (Abb. 25, Abb. 26). Ein geringer Unterschied beim Vergleich der beiden Gruppen zeigt sich insofern, als die Patienten in Gruppe I im Mittel etwa 4 Jahre älter waren als in Gruppe II, und daß die Erkrankungsdauer in Gruppe I gering höher lag als in Gruppe II. Auch im Bezug auf den Herz-Thorax-Quotienten war ein Unterschied zu erkennen. Der Herz-Thorax-Quotient betrug in Gruppe II 0,623, in Gruppe I dagegen nur 0,581, was dem Verhalten des

Herz-Thorax-Quotienten im Gesamtkollektiv entspricht (Abb. 27).

HERZ-THORAX-QUOTIENT BEI CCM (n=57) ZUM ZEITPUNKT DER DIAGNOSTIK

	H-T-Q
lebende Patienten n = 27	0,566 ± 0,045
verstorbene Patienten n = 30	0,591 ± 0,048
gesamt n = 57	0,579 ± 0,047

Abb. 27

Die mittlere Punktezahl betrug in Gruppe I 3,5, in Gruppe II lag sie mit 6,71 wesentlich höher (Abb. 26).

Für die Untersuchung anderer klinischer Parameter auf ihre prognostische Aussagefähigkeit bot sich das Kriterium des bei CCM häufig bestehenden Linksschenkelblocks an, da hier Probleme der Streuung von Messwerten bzw. Untersuchungsbefunden nicht bestehen. Die Letalität der 12 biopsierten Patienten mit Linksschenkelblock wurde mit der Letalität der 35 Patienten ohne Linksschenkelblock und mit der Letalität aller 22 Patienten mit Linksschenkelblock innerhalb des Gesamtkollektivs ver-

glichen (Abb. 28). Es zeigte sich, daß durch das alleinige Kriterium in Form eines Linksschenkelblocks eine prognostische Aussage in Bezug auf die Letalität nicht möglich war. Der Anteil der verstorbenen Patienten im Gesamtkollektiv war mit 51% fast genau so groß wie der Anteil verstorbener Patienten mit Linksschenkelblock (55%). Von den 23 biopsierten Patienten zeigten 12 einen Linksschenkelblock. Davon waren 5 Patienten (42%) verstorben.

Eine prognostische Unterscheidung in Bezug auf die Letalität innerhalb dieser 12 Patienten mit Linksschenkelblock ließ sich nun jedoch ebenfalls, wie aus Abb. 28 hervorgeht, mit Hilfe der semiquantitativen Befundung der Herzmuskel-Biopsien treffen: Ähnlich dem Ergebnis aller 23 Patienten (Abb. 26) verstarb von 5 der 12 Patienten, deren Punktezahl gleich oder kleiner 4 war, nur ein Patient (20% der 5 Patienten), von den 7 der 12 Patienten mit einem morphologischen Index von größer bzw. gleich 5 Punkten dagegen bereits 4 Patienten (57% der 7 Patienten).

LETALITÄT UND LSB BEI CONGESTIVER CARDIOMYOPATHIE

PATIENTEN		LSB		LSB bei biopsierten Patiente			
					verstorben		
gesamt	verstorben	gesamt	verstorben	gesamt	gesamt	≤4 Punkte (n=5)	≥5 Punkte (n=7)
57	30 (53%)	22 (39%)	12 (55%)	12	5 (42%)	1 (20%)	4 (57%)
ohne LSB 35	ohne LSB 18 (51%)						

Abb. 28

7. Virologische Untersuchungsergebnisse

Bei einem Patienten mit CCM ließ sich aus dem Biopsiematerial ein Virus isolieren (Coxsackie-Virus Typ B 3). Die serologisch-virologische Untersuchung (Komplement-Bindungsreaktion, Neutralisationstest) waren bei diesem Patienten negativ. Bedauerlicherweise gelang es nicht, Biopsiematerial für die elektronenmikroskopische Untersuchung zu gewinnen (Schwierigkeiten bei erneutem Vorschieben des Bioptoms).

Bei den übrigen Patienten war die Virusisolierung aus dem Myocard negativ. Auch die gleichzeitige virologische Untersuchung von Rachenspülwasser und Stuhl dieser Patienten erbrachte keinen Hinweis auf einen akuten Virusinfekt.
Das Ergebnis der angegebenen Komplement-Bindungsreaktionen sowohl bei den biopsierten wie bei allen übrigen Patienten war unauffällig. Es zeigten sich sowohl bei allen serologischen Erst- als auch bei allen Zweituntersuchungen keine außergewöhnlich hohen Titer.

8. Komplikationen der endomyocardialen Katheter-Biopsie

Bei insgesamt 70 - einschließlich der 32 Patienten mit CCM -

bisher an unserer Klinik erfolgreich biopsierten Patienten wurden keine schwerwiegenden Komplikationen als Folge der Herzmuskel-Biopsie gesehen. Bei einem Patienten mit CCM trat unmittelbar nach der Biopsie ein kompletter Rechtsschenkelblock auf, der jedoch bei kontinuierlicher Überwachung nur einige Minuten bestehen blieb. Auch die weitere Beobachtung dieses Patienten mit elektrocardiographischen Kontrolluntersuchungen zeigte unverändert den Befund vor der Biopsie.

Bei den übrigen Patienten kam es während des Biopsievorgangs ähnlich wie bei den tierexperimentellen Voruntersuchungen lediglich vereinzelt zum Auftreten von 1 bis 2 ventrikulären Extrasystolen. Bei einem Patienten mit CCM trat eine etwa 2 Minuten dauernde ST-Streckenhebung auf, ohne weitere klinische Symptomatik oder Veränderungen des Blutdrucks. Entsprechende Enzymkontrollen erbrachten keinen Hinweis auf eine ischämische Reaktion bei diesem Patienten.

Der Biopsievorgang selbst wurde von keinem Patienten in besonderer Weise verspürt. Lediglich ein Herzstolpern wurde angegeben, falls es während der Biopsie zu Extrasystolen kam.

9. Infusion von Glucagon - hämodynamische und metabolische Untersuchungen

9.1 Infusion von Glucagon bei Patienten mit CCM

Als Beitrag zu Versuchen einer symptomatischen Therapie bei CCM wurde bei 5 dekompensierten Patienten (klinischer Schweregrad IV) eine kontinuierliche Infusion von Glucagon durchgeführt. Der positiv inotrope Effekt dieses Hormons wurde durch verschiedene Autoren sowohl tierexperimentell als auch beim Menschen nachgewiesen (PARMLEY et al. 1968, LVOFF und WILCKEN 1972, GLICK 1972, DIAMOND 1971, HEMPELMANN 1974).

Als Parameter für die Glucagonwirkung wurde die Veränderung der systolischen Zeitintervalle verwendet, und zwar der Quotient aus der Präejektionsperiode (PEP) und der linksventrikulären Austreibungszeit (LVET), der in den letzten Jahren zunehmend klinische Bedeutung bekam und nach zahlreichen Untersuchungen verschiedener Autoren als empfindlicher und innerhalb der nicht invasiven Methoden als einer der wichtigsten Parameter für die Beurteilung der Funktion des linken Ventrikels, vor allem für Veränderungen von Ejektionsfraktion und Kontraktilität des Herzens gilt (GARRAD et al. 1970, Mc. DONALD und HOBSON 1974, WEISSLER 1969 und AHMED et al. 1972). Einer Abnahme dieses Quotienten entspricht dabei - wie noch zu diskutieren sein wird - in der Regel eine Zu-

nahme vor allem von Ejektionsfraktion und Kontraktilität (Verkürzung von PEP, Verlängerung von LVET).

Entsprechend der bei Patienten mit CCM erwarteten reduzierten Ejektionsfraktion und Kontraktilität des linken Ventrikels wurde der Quotient PEP/LVET zunächst bei allen geeigneten Patienten mit CCM nach der angegebenen Methode bestimmt. Als geeignet für den Vergleich mit einem Normalkollektiv waren alle Patienten mit CCM anzusehen, bei denen Fehlerquellen einer Messung von PEP/LVET ausgeschlossen waren, d. h. bei denen vor allem keine Mitralinsuffizienz, kein Linksschenkelblock und keine absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern bestanden (AHMED et al. 1972, GARRAD et al. 1970, TAVEL 1972).

Wie aus Abb. 29 hervorgeht, betrug PEP/LVET bei 21 nach diesen Bedingungen ausgewählten Patienten 0,594 und lag damit hochsignifikant höher als PEP/LVET in einem altersentsprechenden Normalkollektiv, wo PEP/LVET 0,339 betrug ($p < 0,0005$

5 dekompensierte Patienten mit CCM wurden ausgewählt (klinischer Schweregrad IV), bei denen die genannten Bedingungen für eine Messung von PEP/LVET zutrafen.

QUOTIENT AUS PRÄEJEKTIONSPERIODE (PEP) UND LINKSVENTRIKULÄRER EJEKTIONSZEIT (LVET) BEI CCM

		$\frac{PEP}{LVET}$
CCM	(n=21)	0,594
Alter	19-59 Jahre	S_x = 0,124
	($\bar{x}$=38 Jahre)	$S\bar{x}$ = 0,028
		(p < 0,0005)
Kontrollpersonen		
	(n=28)	0,339
Alter	17-55 Jahre	S_x = 0,039
	($\bar{x}$=41 Jahre)	$S\bar{x}$ = 0,007

Abb. 29

Wie aus Abb. 30 hervorgeht, betrug PEP/LVET bei diesen Patienten im Mittel 0,68 ± 0,092. Dieser Wert lag signifikant höher als der Wert von PEP/LVET im Gesamtkollektiv aller Patienten mit CCM, der 0,594 ± 0,124 betrug ($p < 0,005$), (Abb. 29).

Bereits 5 Minuten nach Beginn der Glucagoninfusion kam es zu einer deutlichen Abnahme von PEP/LVET, die 10 Minuten nach Beginn der Glucagonapplikation mit einem PEP/LVET-Wert von 0,618 ihr Maximum erreichte ($p < 0,01$) und dann wieder allmählich anstieg, um nach 60 Minuten wieder etwa den Ausgangswert zu erreichen (Abb. 31).

20 und 30 Minuten nach Infusionsbeginn war gegenüber den

SYSTOLISCHE ZEITINTERVALLE $\left[\frac{PEP}{LVET}\right]$ VOR UND NACH INFUSION VON GLUCAGON (Dosis 200/ng/kg/Min.) n=5

	vor Glucagon		nach Glucagon					
	-15 Min	0 Min.	5 Min	10 Min.	20 Min	30 Min	45 Min	60 Min.
MJ. 44 J.	0,568	0,570	0,555	0,502	0,507	0,540	0,553	0,565
HH 43 J.	0,620	0,620	0,551	0,520	0,560	0,585	0,632	0,630
FR. 37 J.	0,775	0,777	0,790	0,695	0,777	0,750	0,768	0,772
BH 39 J.	0,778	0,770	0,752	0,746	0,750	0,748	0,763	0,768
GF 35 J.	0,654	0,654	0,637	0,628	0,631	0,660	0,662	0,658
$\bar{x}$ =	0,679	0,680	0,657	0,618	0,645	0,657	0,675	0,679
S_x =	0,094	0,092	0,110	0,107	0,117	0,095	0,091	0,090
$S_{\bar{x}}$ =	0,042	0,040	0,049	0,048	0,052	0,042	0,041	0,040
$\bar{d}$ =			0,021	0,060	0,033	0,022	0,003	0,000
S_d =			0,030	0,034	0,027	0,016	0,012	0,007
			p< 0,1	p<0,01	p< 0,05	p<0,025	p> 0,9	p> 0,9

Abb. 30

SYSTOLISCHE ZEITINTERVALLE $\left[\frac{PEP}{LVET}\right]$ VOR UND NACH INFUSION VON GLUCAGON (Dosis 200 ng/kg/Min.) n = 5

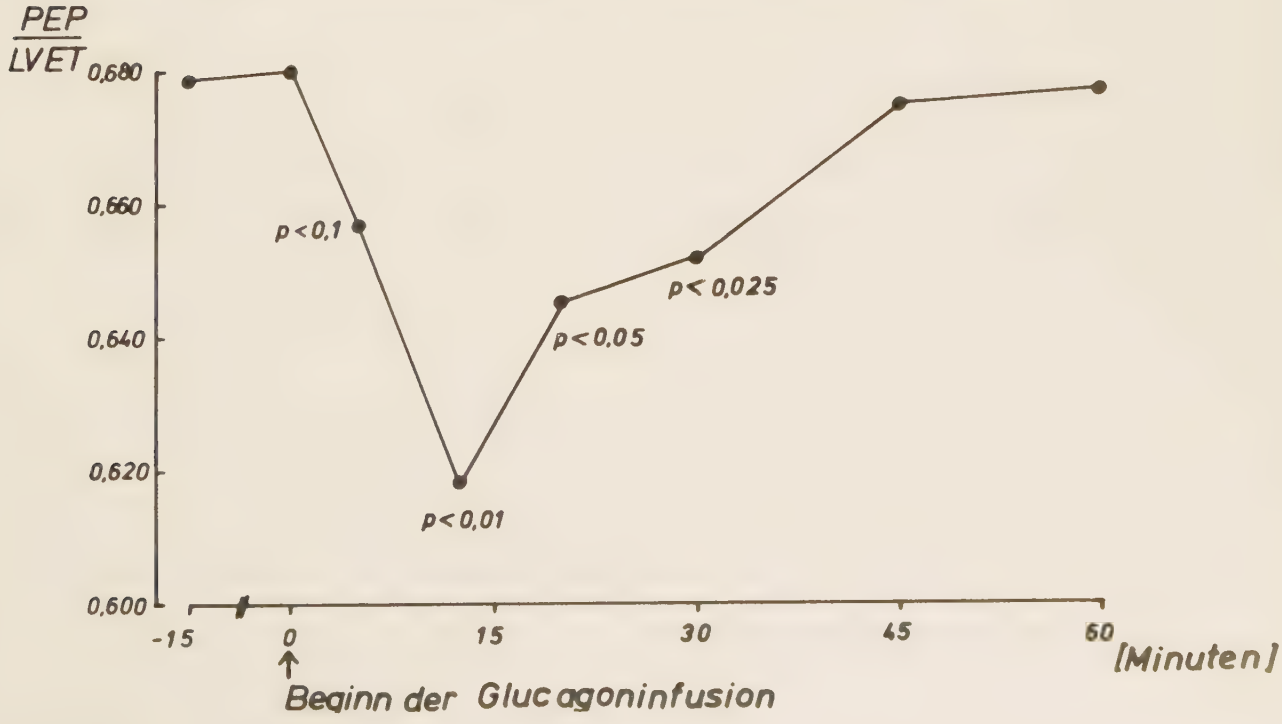


Abb. 31

Werten vor Beginn der Glucagonapplikation PEP/LVET mit 0,645 bzw. 0,657 noch signifikant niedriger als der Ausgangswert mit 0,680. Die Herzfrequenz der Patienten zeigte dabei, wie hier nicht näher aufgeschlüsselt wiedergegeben, keine gerichtete Veränderung.

Nach BROADUS et al. (1970) kommt es unter Glucagon zu einer Zunahme von cyclischem Adenosin 3',5'-Monophosphat (cyclischem AMP) im Plasma. Da dem cyclischen AMP gleichzeitig im Myocard für den Kontraktionsablauf eine wesentliche Bedeutung beigemessen wird (SOBEL und STEVEN 1973) erfolgte gleichzeitig zur Frage des zeitlichen Zusammenhanges des metabolischen und des hämodynamischen Effektes die Bestimmung des cyclischen AMP im Plasma der mit Glucagon behandelten Patienten (Experimente im Rahmen von Untersuchungen der cardialen Funktion des cyclischen AMP im Plasma (KUHN und BREITHARDT 1974, MÄURER, KUHN et al. 1974)).

Wie Abb. 32 zeigt, kommt es dabei zu einem signifikanten Anstieg und Abfall der Plasmakonzentration an cyclischem AMP mit einem maximalen Wert 30 Minuten nach Beginn der Glucagoninfusion.

9.2 Infusion von Glucagon im Tierexperiment

Der cyclische AMP-Plasmaspiegel wird nach Vermutungen einiger Autoren durch eine Nettoabgabe zahlreicher Gewebe aufrecht erhalten (BROADUS et al. 1970, WEHMANN et al. 1974, LILJENQUIST 1974).

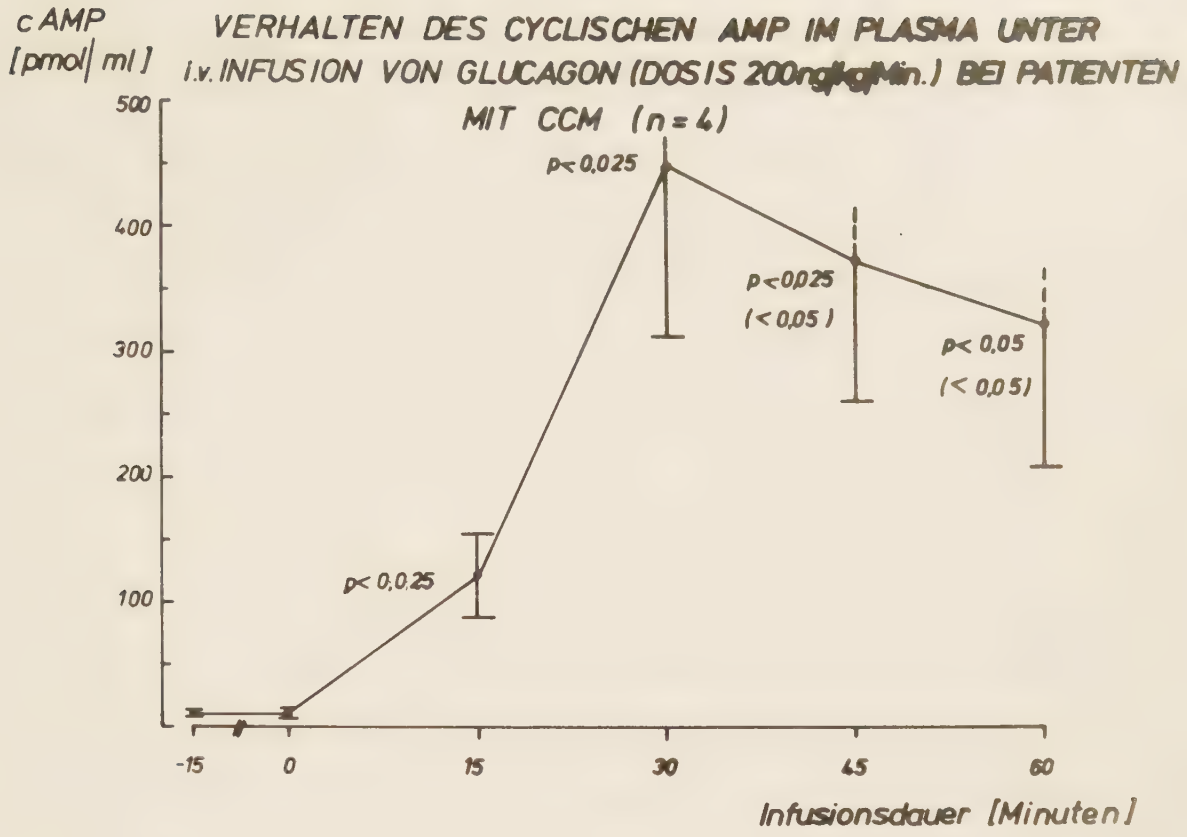


Abb. 32: Verhalten des cyclischen AMP im Plasma unter intravenöser Infusion von Glucagon (Dosis 200 ng/kg/Min.) bei Patienten mit CCM. Auf der Abszisse aufgetragen ist die Dauer der Glucagoninfusion, auf der Ordinate aufgetragen die cyclische AMP-Konzentration im Plasma des Blutes der rechten Cubitalvene. Die 45und 60 Minuten nach Beginn der Glucagoninfusion in Klammern angegebenen Werte von p beziehen sich auf den zu diesen Zeitpunkten signifikanten Abfall der cyclischen AMP-Konzentration gegenüber der Höhe der cyclischen AMP-Konzentration 30 Minuten nach Beginn der Glucagoninfusion.

Unter steady-state-Bedingungen in Ruhe ist am Herz jedoch kein signifikanter arterio-coronarvenöser Unterschied in der cyclischen AMP-Konzentration des Plasmas feststellbar (WEHMAN 1974, KUHN, BREITHARDT und MÄURER 1974). Zur Frage einer nach den genannten Untersuchungen möglichen cyclischen AMP-Abgabe durch das Myocard nach Verabreichung von Glucagon wurde deshalb an 10 Bastard-Hunden unter 2-maliger kontinuierlicher Infusion von Glucagon (Infusionsdauer je 45 Minuten,

Dosis 200 ng/kg/Min., Infusionspause 150 Min.) die arterio-coronarvenöse cyclische AMP-Differenz bestimmt. Gleichzeitig wurde an 7 Hunden die cyclische AMP-Konzentration im Lebervenenblut gemessen, da LILJENQUIST et al. 1974 eine durch Glucagon begrenzte cyclische AMP-Produktion in der Leber mit der Abgabe von cyclischem AMP in das Lebervenenblut feststellte.

In Abb. 33 und 34 sind die Untersuchungsergebnisse aufgetragen. Wie man auf Abb. 33 erkennt, kommt es bei einem arteriellen Mittelwert in Ruhe von 14 pmol/ml nach Beginn der ersten Glucagoninfusion wie bei den Patienten mit CCM zu einem nach 30 Minuten mit 138 pmol/ml maximalen Anstieg der cyclischen AMP-Konzentration im arteriellen Plasma. 150 Minuten nach Absetzen der Glucagoninfusion liegt die Plasmakonzentration von cyclischem AMP wieder etwa in Höhe des Ausgangswertes (Abb. 33).

Nach Beginn der 2. Glucagoninfusion kommt es erneut zu einem bereits nach 30 Minuten maximalen Anstieg der cyclischen AMP-Konzentration, der auch durch eine massive Dosis von 200 µg/kg intravenös nicht weiter zunimmt und sowohl 30 als auch 45 Minuten nach Beginn der 2. Glucagoninfusion mit 380 pmol/ml bzw. 320 pmol/ml signifikant höher liegt als während der ersten Glucagoninfusion.

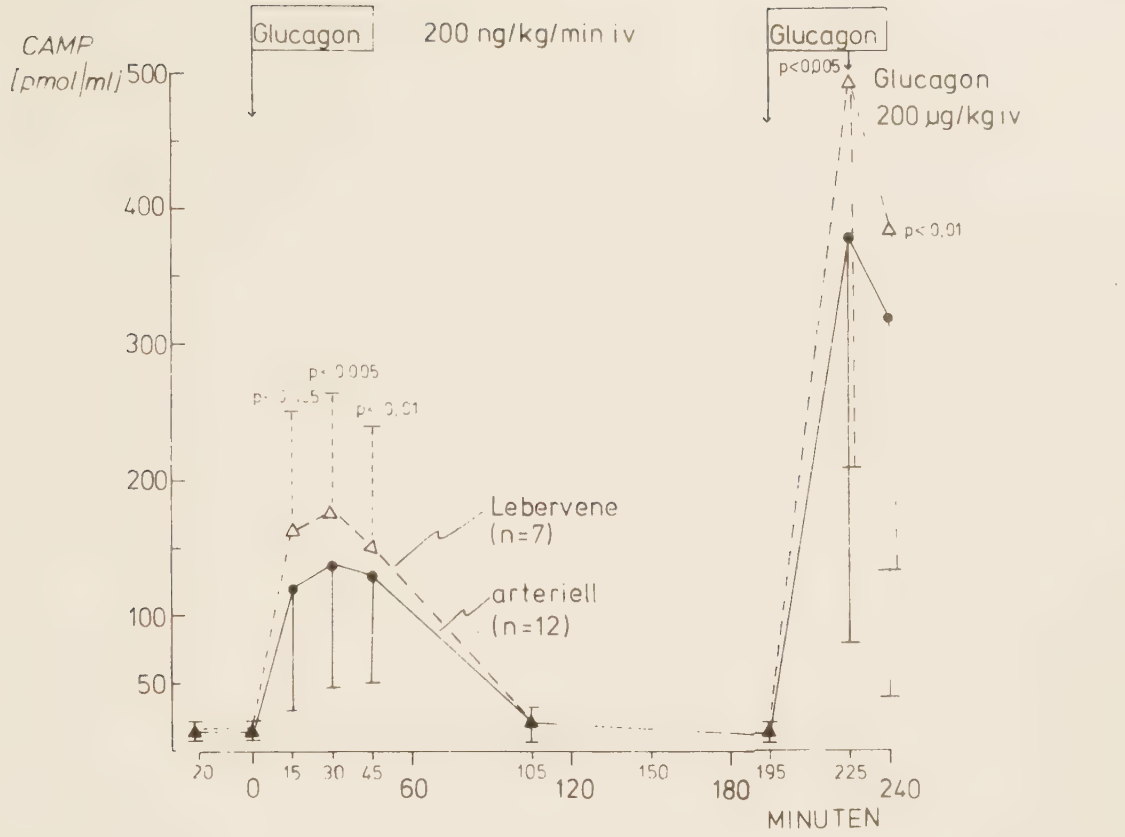


Abb. 33: Die Konzentration des cyclischen AMP im Plasma des Blutes der Lebervene und der Aorta ascendens unter 2-maliger kontinuierlicher Infusion von Glucagon (Dosis 200 ng/kg/Min.).

Wie in Abb. 33 weiter zu erkennen ist, zeigt die Konzentration des cyclischen AMP in der Lebervene ein identisches Verhalten, jedoch mit dem wesentlichen Unterschied, daß 15, 30 und 45 Minuten nach Beginn der ersten Glucagoninfusion und 30 und 45 Minuten nach Beginn der 2. Glucagoninfusion die Konzentrationen an cyclischem AMP in der Lebervene jeweils signifikant höher liegen als arteriell.

Abb, 34 zeigt das Ergebnis der Bestimmung der arterio-coronarvenösen cyclischen AMP-Differenz. Man erkennt, daß es 15, 30, 45 und 105 Minuten nach Beginn der ersten Glucagoninfu-

sion und 30 und 45 Minuten nach Beginn der 2. Glucagoninfusion zum unerwarteten Auftreten einer positiven arterio-coronarvenösen Differenz kam. Die im Coronarsinus gemessenen Konzentrationen waren dabei mit 10 pmol/ml 30 Minuten, 16 pmol/ml 45 Minuten und 3,3 pmol/ml 105 Minuten nach Beginn der ersten Glucagoninfusion sowie mit 19 pmol/ml 45 Minuten nach Beginn der 2. Glucagoninfusion signifikant niedriger als die synchron bestimmten arteriellen cyclischen AMP-Konzentrationen.

Die Punkte in den Säulen 30 und 45 Minuten nach Beginn der ersten Glucagoninfusion (Abb. 34) zeigen die Höhe der arterio-coronarvenösen Differenz bei den Tieren (n = 5 bzw. n = 7), die zu diesem Zeitpunkt bereits einen Abfall der cyclischen AMP-Konzentration zeigten oder eine Konzentration an cyclischem AMP von etwa gleicher Höhe wie 15 Minuten nach Beginn der Glucagoninfusion.

Auch diese Werte waren signifikant gegenüber der arterio-coronarvenösen Differenz in Ruhe erhöht. Da in diesen Fällen somit in Bezug auf die cyclische AMP-Konzentration im arteriellen Plasma weitgehend steady-state-Bedingungen bestanden bzw. nur arterio-coronarvenöse Differenzen von Tieren berücksichtigt waren, die bereits einen Abfall der arterio-coronarvenösen cyclischen AMP-Konzentration zeigten, waren hier Fehlermöglichkeiten eliminiert, die bei der Interpretation von positiven arterio-coronarvenösen Differenzen im Sinne einer Substanzaufnahme durch das Myocard entstehen

könnten (ZIERLER 1961); denn vor allem bei rascher arterieller Konzentrationszunahme einer Substanz läßt sich eine positive arterio-coronarvenöse Differenz nur dann als sicherer Hinweis auf eine Aufnahme einer Substanz durch das Myocard interpretieren, wenn die entsprechenden (meist nicht bekannten) arterio-coronarvenösen Transit-Zeiten berücksichtigt werden. Umgekehrt werden während einer arteriellen Konzentrationsabnahme die positiven arterio-coronarvenösen Differenzen kleiner sein als es der tatsächlichen Aufnahme der untersuchten Substanz entspricht. Dies trifft auch für die Beurteilung der vorliegenden Ergebnisse während der arteriellen Konzentrationsabnahme des cyclischen AMP im Plasma zu.

Wie man weiter auf Abb. 34 erkennt, kam es gleichzeitig mit dem Anstieg und Abfall der cyclischen AMP-Konzentration im Plasma zu einer signifikanten Zu- und Abnahme von Herzfrequenz (von 138 auf maximal 155 Schläge pro Minute bzw. 130 auf 155 Schläge pro Minute während der 2. Glucagoninfusion) und der Coronardurchblutung (von 80 ml/100 g/Min. auf 180 ml/100 g/Min. bzw. von 86 ml/100 g/Min. auf 190 ml/100 g/Min. während der 2. Glucagoninfusion), ohne daß jedoch im Gegensatz zum Verhalten der cyclischen AMP-Konzentration wesentliche quantitative Unterschiede zwischen der 1. und 2. Glucagoninfusion feststellbar waren.

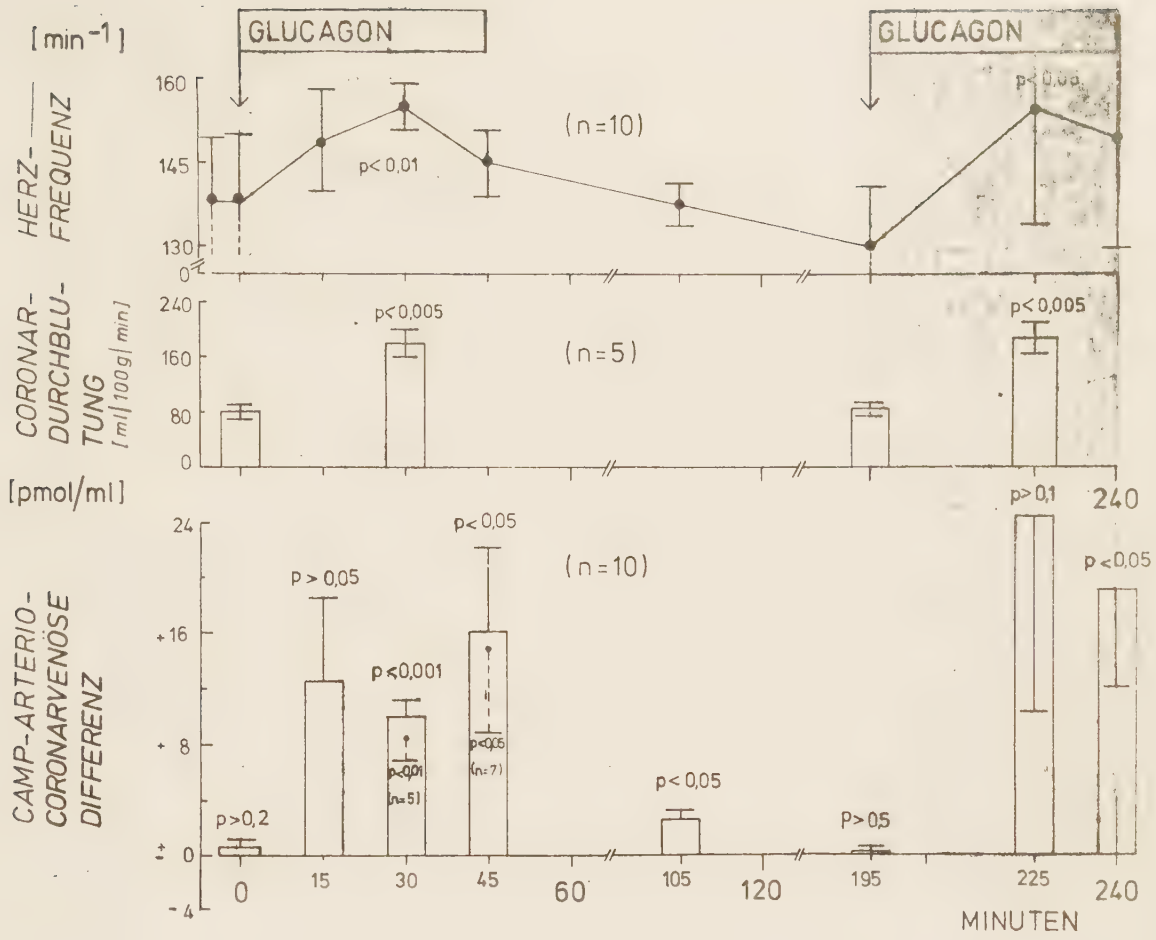


Abb. 34: Arterio-coronarvenöse Differenz des cyclischen AMP, Coronardurchblutung und Herzfrequenz unter 2-maliger kontinuierlicher Infusion von Glucagon (Dosis 200 ng/kg/Min.). Aufgetragen sind die Mittelwerte und die einfache Standardabweichung der Mittelwerte (Herzfrequenz und Coronardurchblutung) sowie Mittelwerte und mittlerer Fehler der arterio-coronarvenöse Differenz des cyclischen AMP im Plasma. Weitere Erklärungen s. Text.

Diskussion

1. Symptomatik

Die Zusammenstellung von Patientenangaben über die Art ihrer Beschwerden zum Zeitpunkt der Diagnosestellung erbrachte keine Hinweise für eine ungewöhnliche und gleichzeitig sehr häufige Symptomatik. Fast alle Patienten (91%) klagten über eine den Kriterien der CCM entsprechende Dyspnoe (Abb. 13). Bei 9% der Patienten (5 Patienten) lag dieses Symptom aber nicht vor, worauf bei der Diskussion der Biopsiebefunde noch näher eingegangen wird. Auch die übrigen Untersuchungsbefunde entsprachen der Beschwerdefreiheit dieser 5 Patienten.

16% klagten zusätzlich über pectanginöse Beschwerden. Sie wurden von diesen Patienten so typisch im Sinne einer coronaren Herzerkrankung geschildert, daß von den Hausärzten und aufgesuchten Kliniken in Verbindung mit den Kammerendteilveränderungen im EKG zunächst die Diagnose einer Coronarinsuffizienz bei Coronarsklerose gestellt wurde. Bei 2 dieser Patienten bestand zusätzlich der Verdacht auf einen abgelaufenen Myocardinfarkt, 3 der Patienten gaben sogar an, daß die Beschwerden durch die Einnahme von Nitrolingu-

al zu beseitigen seien mit einem Wirkungseintritt nach etwa 5 bis 10 Minuten. Das Alter dieser Patienten lag zwischen 36 und 57 Jahren.

Die Ursache dieser pectanginösen Beschwerden ist unklar. In jüngster Zeit erschienen verschiedene Arbeiten über typische pectanginöse Beschwerden bei Patienten mit normalem Coronarogramm, bei denen sich als Hinweis auf eine Myokardhypoxie eine z. T. massive Zunahme der Laktatkonzentration bei elektrischer Vorhofstimulation oder eine deutlich eingeschränkte Coronarreserve zeigte (BOUDOULAS et al. 1974, ROCHER et al. 1974, TAUCHERT et al. 1975). Alle diese in der Literatur mitgeteilten Fälle wiesen jedoch im Gegensatz zu unseren Patienten mit CCM ein normales Ventriculogramm auf und hatten nicht über eine Dyspnoe zu klagen. Von Verlaufsbeobachtungen solcher Patienten zur Klärung der u. a. diskutierten Frage einer beginnenden CM wurde bisher nicht berichtet. Eine chronische Myokardhypoxie als Ursache einer CCM wäre allerdings sowohl in Anbetracht fehlender Gefäßveränderungen bei CCM als auch nach dem Ergebnis tierexperimenteller Hypoxieversuche, die aus pathophysiologischer Sicht die theoretischen Überlegungen eines chronischen Sauerstoffmangels bzw. Sauerstoffdefizits nicht belegen, nicht vorstellbar (KUHN, MERTENS et al. 1973).

Wie die Zusammenstellung der elektrocardiographischen Veränderungen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der 57 Patienten zeigt, bestanden bei 14% (Abb. 10) die Zeichen eines

abgelaufenen Myocardinfarktes. Diese Patienten zeigten jedoch ebenso wie die anderen ein Coronarogramm ohne Hinweis auf Gefäßstenosen, einen Gefäßabbruch oder einen unterperfundierten Myocardbezirk. Als Ursache dieser Veränderungen muß am ehesten die bei Patienten mit CCM auftretende, z. T. erhebliche diffuse interstitielle Myocardfibrosierung angesehen werden (HUDSON 1970, KUHN et al. 1973, KINNEY 1974), die auch für die in kasuistischen Mitteilungen der Literatur berichteten Fälle von primärer idiopathischer CM mit paradoxen Wandbewegungen im Sinne einer Aneurysmabildung verantwortlich sein dürften (KAZAMIAS und GANDER 1973).

Auffallend in Verbindung mit diesen Befunden und den geschilderten z. T. heftigen pectanginösen Beschwerden einzelner Patienten ist das gehäufte Auftreten von Embolien in unserem Krankengut. 16% der Patienten gaben Embolien zum Zeitpunkt der Diagnosestellung an (Abb. 5), berücksichtigt man die bisherige gesamte klinische Beobachtungszeit und die über diese Patienten mitgeteilten Angaben in Arztberichten anderer Kliniken, so lag dieser Prozentsatz sogar bei ingesamt 31% mit einem Anteil arterieller Embolien von 23%. Dies entspricht auch der Beobachtung häufiger arterieller Embolien im Sektionsgut von Patienten mit CCM (HURST and LOGUE 1970, OLSEN 1972, KUHN et al. 1973, STAPLETON et al. 1974). Nach diesen Befunden erscheint zumindest in einzelnen Fällen von CCM die Möglichkeit abgelaufener Coronarembolien als durchaus denkbar, das Fehlen entsprechender Gefäßverschlüsse im Coronarogramm wird dabei in der Regel

durch die Möglichkeit einer Rekanalisierung von Gefäßthromben erklärt.

Nach diesen Überlegungen, der häufigen Beobachtung arterieller Embolien (Abb. 5, ein Patient starb sogar an den Folgen einer Hirnembolie, einer an einer Lungenembolie (Abb. 8)) und der Beobachtung einzelner Autoren, die bei Fällen von CCM eine Thrombosierung der thebesischen Venen feststellten (HURST und LOGUE 1970) erscheint der Versuch einer Embolieprophylaxe in Form einer Anticoagulantienbehandlung bei Patienten mit CCM gerechtfertigt. Als Ursprungsort dieser Embolien sind nach pathologisch anatomischen Untersuchungen wandständige Thromben vor allem im Bereich der linken Herzkammer aber auch des linken Vorhofs, des rechten Ventrikels und des rechten Vorhofs anzusehen (OLSEN 1972, HUDSON 1970, KUHN et al. 1973).

Eine Aufschlüsselung der Symptomatik nach den Beschwerden, mit denen aus der Sicht der Patienten die Erkrankung anfing, zeigt (Abb. 4), daß auch hier bei der ganz überwiegenden Zahl der Patienten (87%) bereits eine Dyspnoe vorlag. Dies spricht für ein bereits fortgeschrittenes Stadium der Erkrankung, wenn sie vom Patienten bemerkt wird. Das späte Registrieren von Beschwerden dürfte dadurch begünstigt sein, daß der Beginn der Erkrankung offenbar schleichend ist.

Auffallend bei der Zusammenstellung der Frühsymptomatik der CCM war, daß 7 der Patienten lediglich über uncharakteri-

stische Herzstiche und 3 über Herzrhythmusstörungen klagten, ohne daß bei diesen Patienten eine zusätzlich andere Symptomatik bestand, die Anlaß gewesen wäre diese Angaben der Patienten besonders ernst zu nehmen oder die den Verdacht hätten auf eine beginnende CCM lenken können. Diese Problematik der Früherkennung der CCM wird noch im Zusammenhang mit elektrocardiographischen Frühveränderungen der CCM und der Biopsiebefunde näher zu diskutieren sein. Argumente dafür, ob es sich bei den Patienten mit Herzstichen oder Rhythmusstörungen um einen kausalen Zusammenhang mit dem tatsächlichen Beginn der CCM handelte, ließ auch eine eingehende Analyse der anamnestischen Angaben nicht zu. Festzuhalten bleibt jedoch, daß auch das Ergebnis der Zusammenstellung von Frühsymptomen der CCM ebenso wie die Symptomatik zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zeigt, daß eine ungewöhnliche und gleichzeitig relativ häufige oder aber auch eine besonders charakteristische Symptomatik bei den Patienten mit CCM im Frühstadium fehlt. Insbesondere fehlte auch nach gezielter Befragung ein anamnestischer Hinweis auf irgendeinen Infektzusammenhang. Damit können die theoretischen Erwägungen über eine verschiedenartige Ätiologie der CCM (GOODWIN 1974) aus anamnestischer Sicht nicht gestützt werden.

2. Krankheitsverlauf

Wie aus Abb. 6 hervorgeht, betrifft die Erkrankung ganz überwiegend jüngere Patienten. Das Maximum des Erkrankungsbeginns lag zwischen dem 30.und 45. Lebensjahr. Vorwiegend sind ferner Männer betroffen (49 der insgesamt 57 Patienten waren Männer).

Die Letalitätsrate der Erkrankung ist extrem hoch: Bereits 30 der 57 Patienten sind verstorben. Wie aus Abb. 6 weiter hervorgeht, läßt sich nach Aufschlüsselung der 57 Patienten in einzelne Altersgruppen keine besondere Bevorzugung einer Altersgruppe hinsichtlich der Letalität der Patienten erkennen. Auch ein wesentlicher Unterschied in der Erkrankungsdauer - sie beträgt bei unseren Patienten maximal 10 Jahre - läßt sich vor allem in den etwa gleich großen Altersgruppen zwischen dem 31. und 45. Lebensjahr weder für die noch lebenden noch für die bereits verstorbenen Patienten erkennen. In den anderen Altersgruppen ist ein entsprechender Vergleich mit der jeweils nur geringen Patientenzahl nur sehr bedingt möglich.

Untersucht man allerdings das Gesamtkollektiv der Patienten hinsichtlich der Erkrankungsdauer der verstorbenen und lebenden Patienten, so zeigt sich ein nicht signifikanter ($p < 0,2$) Unterschied von 6 Monaten bei einer Gesamterkran-

kungsdauer von 47,8 Monaten bei den noch lebenden und nur 41,7 Monaten bei den bereits verstorbenen Patienten (Abb. 7). Die mögliche Bedeutung dieses Unterschiedes zwischen lebenden und verstorbenen Patienten wird bei Diskussion der Herzmuskelbiopsiebefunde noch näher diskutiert werden. Die Angabe über die Gesamtzahl verstorbener und noch lebender Patienten stützt sich auf jüngste, noch im April 1975 erfolgte Rückfragen bei den Hausärzten der Patienten, bzw. den Patienten selbst. Die Gesamtletalität unserer Patienten betrug 53%. Bezogen auf die nach anamnestischen Untersuchungsergebnissen erhaltene Erkrankungsdauer (Abb. 7) erreicht die auf 5 Jahre Erkrankungsdauer berechnete Gesamtletalität den extremen Wert von 70%.

Damit dürfte die CCM in Bezug auf die Erkrankungsdauer seit Beginn einer Symptomatik eine der mit der höchsten Sterblichkeitsrate behafteten Herzerkrankungen überhaupt darstellen.

Bedingt vergleichbare Angaben über die Letalität liegen bei einem größeren Patientenkollektiv von GOODWIN (1972) vor. Er berichtete über eine mit unseren Ergebnissen übereinstimmende Letalität von 55% nach einer Erkrankungsdauer von 52 Monaten seit Beginn einer Symptomatik. Allerdings bezieht er sich dabei ohne nähere Differenzierung der verstorbenen Patienten auf eine Gesamtzahl von 54 Patienten mit dem Bild einer CCM, unter denen nach seinen Angaben insgesamt 36 Patienten mit einer möglicherweise vorhandenen

alkoholischen CM (16 Patienten),einer Schwangerschafts CM (7 Patienten) oder einer akuten Myocarditis (13 Patienten) waren.

An erster Stelle der Todesursachen steht nach unseren Untersuchungen,wie aus Abb. 8 hervorgeht, eine zunehmende cardiale Dekompensation (21 Patienten, 70%), gefolgt von einem plötzlichen Herztod (6 Patienten, 20%). 3 der Patienten (10%) starben an Embolien, 2 davon (6 Patienten, 7%) an einer Lungenembolie, die möglicherweise auch bei den Patienten mit plötzlichem Herztod einen solchen vortäuschte,was nach der bereits genannten Häufigkeit von Embolien (31% im Gesamtkollektiv, Abb. 5) durchaus möglich erscheint.

Wesentlich für die diagnostische Beurteilung aus unklarer Ursache erheblich herzinsuffizienter oder cardial dekompensierter Patienten dürfte sein, daß in Übereinstimmung mit Einzelbeobachtungen anderer Autoren (STAPLETON et al. 1974) im Krankheitsverlauf der Patienten mit CCM offenbar auch weitgehende Remissionen der Erkrankung vorkommen können. Nach den bei unseren Patienten mit CCM erhobenen Befunden muß neben der in solcher Situation häufig gestellten Diagnose einer (serologisch nicht erfaßten) Myocarditis auch an den schubweisen Verlauf einer CCM gedacht werden. Auf die sich abzeichnenden diagnostischen Möglichkeiten der endomyocardialen Katheter-Biopsie wird bei Besprechung der Biopsieergebnisse noch näher eingegangen.

3. Elektrocardiographische Untersuchungen

Auffallend häufig und damit in Verbindung mit den übrigen klinischen Befunden aus diagnostischer Sicht relativ charakteristische EKG-Veränderungen waren im Gegensatz zu denen bei hypertrophischer CM ein Linkstyp (47%) und ein überdrehter Linkstyp (42%), Linkshypertrophiezeichen (40%) und ein kompletter Linksschenkelblock (39%). Veränderungen der ST-Strecke und der T-Welle zeigten fast alle Patienten (94%), 56% der Patienten zeigten ferner ventrikuläre Extrasystolen. Weder die ST-Strecken-Veränderungen noch die Extrasystolen standen im Gegensatz zu ihrer Bedeutung bei coronarer Herzerkrankung in Beziehung zur Schwere der CCM, zur Dauer der Erkrankung oder zur Letalität. Ihnen kommt somit im Gegensatz zur coronaren Herzerkrankung eine nur geringe Bedeutung zu.

Bei Verlaufsbeobachtungen fand sich bei der überwiegenden Zahl der Patienten ein allmähliches Abdrehen des QRS-Hauptvektors in der Frontalebene nach links, sodaß mit fortschreitender Erkrankungsdauer der Anteil der Patienten mit überdrehtem Linkstyp ständig zunimmt. Die Kombination eines a-v-Block I. Grades, der bei 40% der Patienten vorlag, mit einem überdrehten Linkstyp wiesen 20% der Patienten auf. Bei 5% der Patienten kam es ferner während der Beobachtungszeit zu einem a-v-Block III. Grades, jeder dieser Patienten zeigte vorher im EKG einen überdrehten Linkstyp und einen

a-v-Block I. Grades. Dem überdrehten Linkstyp liegt nach Untersuchungen bei coronarer Herzerkrankung in der Regel ein linksanteriorer Hemiblock zu Grunde. Bei diesen Patienten wird ferner häufiger, oft in Kombination mit einem a-v-Block I. Grades, eine totale Blockierung der a-v-Überleitung gesehen (ROSENBAUM et al. 1972). Ob jedoch bei den von uns untersuchten Patienten mit CCM ein linksanteriorer Hemiblock vorliegt, läßt sich nicht entscheiden, da entsprechende Untersuchungen des Reiz-Leitungssystems bisher bei CCM nicht vorliegen. Histologische Untersuchungen bei chronischer Chagas-CM ergaben Schädigungen der einzelnen intraventrikulären Leitungsbahnen, die gut mit den elektrocardiographischen Blockbildern übereinzustimmen scheinen. Auffallend häufig fand sich dabei jedoch ein kompletter Rechtsschenkelblock. Bei 36 autoptisch untersuchten Fällen mit "idiopathischer, chronischer Myocarditis" fanden STAPLETON et al. 1970 einen hohen Prozentsatz an Linksschenkelblöcken (44%), sowie einen linksanterioren Hemiblock (22%). Auch die Befunde anderer Autoren wiesen in ähnlicher Häufigkeit intraventrikuläre Leitungsstörungen auf, wobei jedoch immer die andersartigen geographischen, ethnischen und klinisch-diagnostischen Bedingungen zu berücksichtigen sind. Das Stadium der Erkrankung ist ebenfalls von Bedeutung, da es auf Grund unserer Beobachtungen mit zunehmender Erkrankungsdauer zum Fortschreiten der Veränderungen mit Drehung des QRS-Hauptvektors nach links und Verzögerung der intraventrikulären Erregungsausbreitung kommt. (Abb. 12 und 13). Pathologisch anatomische Untersuchungen werden daher bei Korrelation mit den klinischen

Befunden immer die schwerwiegenden Veränderungen betonen.

Es liegt nahe für die Erkrankung des Arbeitsmyocards und des Reiz-Leitungssystems dieser Patienten eine ätiologisch und pathogenetisch identische Ursache anzunehmen. Wie jedoch das Untersuchungsergebnis der elektrocardiographischen Frühveränderungen der CCM zeigt (Abb. 14), bestand bei 7 Patienten mit Linksschenkelblock dieser Linksschenkelblock - soweit die katamnestischen Untersuchungen eine verläßliche Aussage ermöglichen - bereits 2 bis 13 Jahre vor Beginn der klinischen Manifestation der CCM. Dies kann zwar einerseits im Sinne eines ätiologisch und pathogenetisch identischen Vorgangs bei der Erkrankung des Arbeitsmyocards und des Reiz-Leitungssystems mit zeitlich früherem oder zunächst vorwiegendem Befall des Reiz-Leitungssystems interpretiert werden. Andererseits ist es jedoch auch möglich, daß hier zwei ätiologisch völlig verschiedenartige, parallel verlaufende Vorgänge eine Rolle spielen.

Einen Beitrag zu dieser Frage dürfte das Ergebnis der elektrocardiographischen Langzeituntersuchungen ergeben. Wie Abb. 12 zeigt, ist der Krankheitsverlauf aus elektrocardiographischer Sicht zunächst vor allem durch ein zunehmendes Abdrehen des QRS-Hauptvektors nach links charakterisiert, sodaß nach diagnostischen Überlegungen ein QRS-Vektor von mehr als 0 Grad bei einer Erkrankungsdauer von mehr als 3-4 Jahren sehr gegen eine CCM spricht. Zusätzlich zeigt sich jedoch, daß es mit zunehmender Krankheitsdauer zu einer Verbreiterung des QRS-Komplexes kommt (Abb. 13, sodaß sich

von insgesamt 27 Patienten bei 8 Patienten ein kompletter Schenkelblock entwickelte, bei 6 dieser Patienten entstand dabei ein kompletter Linksschenkelblock. Nach diesen Befunden muß bei CCM zwischen Patienten mit Linksschenkelblock vor klinischer Manifestation der Erkrankung unterschieden werden und solchen, bei denen sich ein Linksschenkelblock erst nach Beginn einer klinischen Symptomatik entwickelt. Es ist durchaus denkbar, daß dies Folge eines ätiologisch und pathogenetisch völlig verschiedenartigen Mechanismus ist.

Zur näheren Untersuchung des Reiz-Leitungssystems bei CCM, insbesondere zur Lokalisation von AV-Überleitungsstörungen und der Leitungsverzögerung bei Linksschenkelblock wurde bei 10 Patienten ein His-Bündel-Elektrogramm abgeleitet und eine Vorhofstimulation durchgeführt (Abb. 15). Ausgewählt wurden 9 Patienten mit einem Linksschenkelblock, 4 davon mit einem a-v-Block I. Grades, 2 mit Vorhofflimmern. Ein Patient hatte eine normale QRS-Breite.

Bei den Patienten mit a-v-Block I. Grades zeigte sich kein einheitliches Verhalten. Diese Patienten wiesen eine Leitungsverzögerung im a-v-Knoten (AH-Zeit) und / oder im His-Purkinje-System (HV-Zeit) auf. Bei einem Patienten (Patient P.L.) waren beide Intervalle gleichzeitig deutlich verlängert mit einer unseres Wissens bisher nicht beschriebenen extremen Verlängerung der HV-Zeit auf 190 msec. Dieser Patient zeigte auch als Einziger ein von der Norm abweichendes Verhalten bei

Vorhofstimulation. Bei 100 Stimulationsimpulsen pro Minute kam es bereits zu einer Blockierung der Impulsausbreitung, die jedoch nicht wie im Normalfall bei hoher Stimulationsfrequenz das AH-Intervall, sondern das HV-Intervall betraf (Abb. 16), was als Ausdruck einer diffusen Schädigung des intraventrikulären Leitungssystems aufzufassen ist. Diesem Patienten wurde prophylaktisch ein Herzschrittmacher implantiert, bereits einige Wochen später fand sich bei ihm, wie nach dem Ergebnis der His-Bündel-Elektrographie anzunehmen war, ein konstanter totaler a-v-Block.

8 der 9 Patienten mit Linksschenkelblock zeigten eine Verlängerung der HV-Zeit über den oberen Normalwert von 57 msec. Dieser Befund ist mit Untersuchungen des Reiz-Leitungssystems bei "idiopathischen Cardiomyopathien" und Linksschenkelblock vereinbar (Blondeau 1974), die nicht für eine isolierte proximale Unterbrechung des Reiz-Leitungssystems, sondern für einen mehr distal, in den Purkinje-Fasern oder intraparietal gelegene Leitungsverzögerung als Folge einer diffusen Schädigung des Myocards sprechen.

Das Ergebnis der Nachforschungen nach elektrocardiographischen Frühveränderungen bei CCM ist in Abb. 15 zusammengestellt. Die Bedeutung der dabei gefundenen 7 Elektrocardiogramme mit

komplettem Linksschenkelblock, der bereits 2 bis 13 Jahre vor Beginn einer klinischen Symptomatik der CCM nachweisbar war, wurde bereits diskutiert. 2 weitere Patienten zeigten Vorhofflimmern (3,5 bzw. 8 Jahre vorher), 2 weitere Patienten ventrikuläre Extrasystolen, wobei in einem Fall polytope ventrikuläre Extrasystolen registriert wurden (13 bzw. 12 Jahre vor klinischer Manifestation der CCM). In Anbetracht der relativen Häufigkeit ventrikulärer Extrasystolen in einem Normalkollektiv (SEIPEL et al. 1972, DESAI 1973) ist es fraglich, ob bei den beiden Patienten mit ventrikulären Extrasystolen ein kausaler Zusammenhang mit der CCM anzunehmen ist. Andererseits zeigt jedoch die Zusammenstellung von Herzrhythmusstörungen, daß bei 56% der 57 Patienten während des klinischen Verlaufes ventrikuläre Extrasystolen registriert wurden, wobei es sich allerdings um ein jeweils bereits fortgeschrittenes Stadium der Erkrankung handelt. Für die beiden Patienten mit Vorhofflimmern dürften ähnliche Überlegungen gelten, (PACKARD et al. 1954).

Hinsichtlich der prognostischen Bedeutung der festgestellten Veränderungen liegen mehrere Untersuchungen vor allem über den Linksschenkelblock vor.

Übereinstimmende Untersuchungsergebnisse zeigten, daß die Prognose des Linksschenkelblocks bei gleichzeitig nachweisbarer Myocarderkrankung - es handelt sich hierbei allerdings ganz überwiegend um Patienten mit coronarer Herzerkrankung - außerordentlich ernst ist (SMITH und HAYES 1965). Die mitt-

lere Überlebenszeit nach Diagnosestellung beträgt nur etwa 3 Jahre. Prospektive Untersuchungen in einem "Normalkollektiv", wie sie in jüngster Zeit von ROTMAN (1975) mitgeteilt wurden, zeigen allerdings, daß die Prognose des Linksschenkelblocks dabei als grundsätzlich gut anzusehen ist. 125 Patienten mit komplettem Linksschenkelblock wurden in dieser Arbeit im Mittel 8,8 Jahre verfolgt. 89% dieser Patienten hatten keine Hinweise einer Coronarsklerose. Während der Beobachtungszeit verstarben nur 9 Patienten, 5 davon an den Folgen einer coronaren Herzerkrankung, einer an den Folgen einer Herzkatheter-Untersuchung, bei 2 Patienten blieb die Todesursache unklar. Ein Patient verstarb jedoch, bei dem während der Beobachtungszeit die Diagnose einer "idiopathischen CM" gestellt wurde. Nähere Angaben über die Art dieser CM liegen allerdings in dieser Arbeit nicht vor. Aus prognostischer Sicht entwickelte sich nach diesen Befunden also somit wahrscheinlich nur bei einem Patienten eine idiopathische,möglicherweise congestive CM. Geht man von einem kausalen Zusammenhang zwischen Linksschenkelblock und CCM bei unserem Patienten aus, so läßt sich nach den Untersuchungen ROTMAN's die Schlußfolgerung ziehen, daß möglicherweise bei längeren Beobachtungszeiten der von ROTMAN untersuchten Fälle in höherem Prozentsatz eine idiopathische CM zu erwarten wäre, bzw. daß der Linksschenkelblock bei unseren Patienten schon wesentlich länger, als es der von uns erfaßte Zeitraum (maximal 13 Jahre) wiedergibt, bestanden hat. Dies legt wiederum die spekulative Überlegung eines angeborenen Linksschenkelblocks

und somit einer möglicherweise angeborenen Disposition zur Entwicklung einer CCM nahe.

Unabhängig von diesen Überlegungen sollten grundsätzlich EKG-Veränderungen, wie sie bei den Untersuchungen nach elektrocardiographischen Frühveränderungen bei CCM gefunden wurden, Anlaß zu regelmäßigen Kontrolluntersuchungen unter dem Aspekt von Frühveränderungen einer CCM sein.

4. Coronarographie bei CCM - Bestimmung des Coronararterien-durchmessers

Bereits zu Beginn der Durchführung von Coronarographien bei der diagnostischen Abklärung der CCM fielen häufig besonders weite Coronararterien auf.

Die nun durchgeführten systematischen Messungen ergaben einen signifikant weiteren Gefäßdurchmesser der Patienten mit CCM beim Vergleich des Gesamtkollektivs und der Normalpersonen (Abb. 17 - 19). Dieser Unterschied war noch wesentlich größer beim direkten Vergleich der einzelnen Gefäßversorgungstypen (Abb. 19). Die größte Weite fand sich beim Rechtsversorgungstyp mit einem Durchmesser von 6,7 mm im proximalen Abschnitt der rechten Coronararterie (normal 3,9 mm), dies

entspricht einer Zunahme gegenüber dem Normalwert von 72%. Im mittleren Abschnitt der rechten Coronararterie betrug diese Zunahme sogar 77%. Links erreichte der Stamm der linken Coronararterie bei Linksversorgungstyp im Mittel einen Durchmesser von 6,5 mm (normal 4,9 mm, Zunahme 33%).

Die errechneten Normalwerte entsprechen weitgehend den von Mc. ALPIN und Mitarb. 1973 mit gleicher Methode im Coronarogramm gemessenen Werten sowie postmortalen Untersuchungsergebnissen (RABE 1973, FREUDENBERG et al. 1974). Eine Aufteilung der Messergebnisse auf die verschiedenen Gefäßversorgungstypen wurde allerdings in den Untersuchungen Mc. ALPIN's nicht durchgeführt.

Über auffallend weite Coronararterien im Coronarogramm von Patienten mit CCM liegen Einzelbeobachtungen verschiedener Autoren vor, ohne daß jedoch systematische Messungen an einer größeren Zahl von Patienten oder eine Berücksichtigung der Gefäßversorgungstypen vorgenommen wurden (Mc. ALPIN et al. 1973, MACKEN et al. 1972).

Unter Berücksichtigung der Streuung der errechneten Mittelwerte dürften die von uns erhobenen Ergebnisse bei Patienten mit CCM in Anbetracht der deutlichen, signifikanten Unterschiede zum Normalkollektiv in Verbindung mit den übrigen Untersuchungsbefunden einen wichtigen diagnostischen Hinweis liefern. Die erhaltenen Werte dürften auch besonders brauchbar sein, da sich bei Auswertung der Messergebnisse keine

Abhängigkeit des Coronararteriendurchmessers beispielsweise vom Alter, der Herzgröße im Röntgenbild, der Erkrankungsdauer oder den enddiastolischen Drucken im linken Ventrikel zeigte.

Die Ursache der Zunahme des Gefäßlumens bei CCM ist unklar. Eine reine Gefäßdilatation dürfte in Anbetracht der erheblichen Zunahme der Gefäßdurchmesser auszuschließen sein. Tierexperimentell konnten außerdem von SCHAPER (1971) bei chronischer Stenosierung der Coronararterien zahlreiche Mitosen in den verschiedenen Gefäßwandschichten als Ausdruck eines tatsächlichen Wachstums der Gefäßwand unter Hypoxiebedingungen gefunden werden. In eigenen autoradiographischen Untersuchungen (PFITZER und KUHN 1970, KUHN, PFITZER et al. 1974) fanden wir Mitosen und eine signifikante DNS-Synthese in den Gefäßwänden, vor allem auch in den Kapillaren von Ratten mit einer Herzhypertrophie als Folge einer renalen Hypertonie. Andere Autoren erhoben vergleichbare Befunde am Rattenmyocard nach Konstriktion der Aorta (MEERSON 1969).

Gegen einen "Hypoxiereiz" als Ursache des Gefäßwandwachstums bei CCM spricht, daß - im Gegensatz zu den Experimenten SCHAPERs und zu klinischen Beobachtungen bei Patienten mit coronarer Herzerkrankung - bei allen untersuchten Patienten mit CCM mit Ausnahme eines Falles keine Kollateralgefäße beobachtet wurden.

Ein wesentlicher ursächlicher Faktor für die aus dem Corona-

rogramm errechnete erhebliche Zunahme der Coronararterienquerschnitte bei Aortenstenose und Aorteninsuffizienz (Mc. ALPIN 1973) dürfte der unter Hypertrophiebedingungen vermehrte Sauerstoffbedarf des Herzens und der daraus resultierende erhöhte Coronararterienfluß anzusehen sein. Die isolierte Zunahme der Weite der rechten Coronararterie bei Mitralstenose oder bei Vitien mit druckbelasteter rechter Herzkammer spricht ebenfalls für diese Ursache und zeigt, daß dieser "Hypertrophiereiz" sich isoliert auf ein Gefäß auswirken kann. (Mc. ALPIN et al. 1973, BAROLDI et al. 1967).

In wieweit diese Überlegungen auch für die CCM gültig sind, ist nicht mit Sicherheit zu sagen, vor allem wenn man sich vergegenwärtigt, daß es bei der CCM aus völlig unklaren Gründen zu einer Herzinsuffizienz kommt, für die bisher auch keinerlei experimentelle Modelle zur Verfügung stehen.

Zweifellos besteht jedoch bei der CCM eine z. T. sogar erhebliche Hypertrophie von Herzmuskelfasern (Abb. 21) mit Erhöhung des Herzgewichts (KNIERIEM et al. 1975, KINNEY 1974, GOODWIN 1970), sodaß hier für die Zunahme der Coronararteriendurchmesser ähnliche ätiologische Bedingungen zu vermuten sind.

Auffallend bei den Ausmessungen der Coronararterien bei den Patienten mit CCM war, daß sich im Gegensatz zu den Normalpersonen die an der linken Coronararterie bei Rechtsversorgungstyp bestimmten Durchmesser nicht von denen bei ausge-

glichenem Versorgungstyp unterschieden. Demgegenüber zeigte aber die rechte Coronararterie beim Vergleich von ausgeglichenem Versorgungstyp und Linksversorgungstyp sowohl bei CCM als auch im Normalfall in allen ausgemessenen Gefäßabschnitten eine erhebliche Abnahme des Gefäßdurchmessers (Abb. 17 und 19). Dies könnte nach den genannten Untersuchungen Ausdruck einer gegenüber dem rechten Herzen relativ größeren hämodynamischen Belastung des linken Ventrikels bei CCM sein, obwohl nach den morphologischen Untersuchungen bei CCM eine diffuse Erkrankung des Myocards des rechten und linken Ventrikels anzunehmen ist.

5. Endomyocardiale Katheter-Biopsien bei CCM

5.1 Klinisch-morphologische Korrelationen

5.1.1 Vorbemerkungen

Mitteilungen über das Ergebnis von endomyocardialen Katheter-Biopsien bei Patienten mit "idiopathischen CM" oder CCM haben bis heute in der Literatur ausschließlich kasuistischen Charakter mit Untersuchung meist nur weniger Fälle und beziehen sich überwiegend auf lichtmikroskopische Veränderungen und die Technik der Untersuchung (SEKIGUCHI und KONNO 1969, KONNO et al. 1971, HARMJANZ et al. 1971, MÜLLER et al.

1971, SOMERS et al. 1971, MÖSLACHER und SLANY 1971, ALI et al. 1973, FERRANS et al. 1974, KAVES et al. 1974, DAVIES 1974, OLSEN 1974, TORP 1973). Eine klinische Bewertung der Herzmuskelbiopsie bei CCM war daher bisher nicht möglich. Ausschließlich elektronenmikroskopische Untersuchungen finden sich in der Literatur, allerdings nur an einzelnen Fällen und ohne klinische Korrelationen, erst in jüngster Zeit (ALI et al. 1973, FERRANS et al. 1974, SEKIGUCHI et al. 1974).

Nach morphologischen Überlegungen war von einer lichtmikroskopischen Untersuchung des Biopsiematerials vor allem in Anbetracht des durch die endomyocardiale Katheter-Biopsie gewonnenen nur sehr kleinen Biopsiestücks (etwa 1 bis 3 cmm) keine ausreichende Aussage für klinische Fragen zu erwarten. Dies bestätigten auch ausgedehnte lichtmikroskopische Untersuchungen der Arbeitsgruppe von KONNO bei idiopathischen CM (SEKIGUCHI et al. 1969, 1971).

Bereits 1971 entschlossen wir uns deshalb in Zusammenarbeit mit Prof. KNIERIEM vom Pathologischen Institut der Universität Düsseldorf, das durch rechtsventrikuläre endomyocardiale Katheter-Biopsie gewonnene Material bei verschiedenen CM konsequent elektronenmikroskopisch zu untersuchen mit besonderer Berücksichtigung der CCM. Gleichzeitig wurde in Zusammenarbeit mit Prof. SCHMIDT vom Institut für Medizinische Mikrobiologie und Virologie der Universität Düsseldorf eine regelmäßige virologische Untersuchung von Biopsiematerial

der gleichen Patienten mit CCM durchgeführt. Unseres Wissens handelt es sich hierbei um die bisher größte mittels endomycardialer Katheter-Biopsie ultrastrukturell untersuchte Patientengruppe mit entsprechend klinisch-morphologischen Korrelationen und um die erste Mitteilung über virologische Untersuchungen des Biopsiematerials von Patienten mit CCM. Über einen Teil der Ergebnisse wurde an anderer Stelle bereits berichtet (BREITHARDT et al. 1974, KUHN et al. 1975).

Eines der ursprünglichen Ziele bei der elektronenmikroskopischen Untersuchung des Biopsiematerials einer größeren Zahl von Patienten mit CCM war die Frage, ob hierdurch möglicherweise eine Aussage zur Ätiologie oder eine nähere Differenzierung des relativ einheitlichen klinischen Bildes nach elektronenmikroskopischen Gesichtspunkten vorgenommen werden konnte. Eine wesentliche klinische Frage war, ob sich durch die ultrastrukturellen Untersuchungen des Biopsiematerials eine zusätzliche Absicherung der Diagnose einer CCM erzielen läßt. Dies war vor allem in Anbetracht der hohen Letalität, des jungen Erkrankungsalters der Patienten und der fehlenden Heilungschancen bei dieser Erkrankung von erheblicher praktischer Bedeutung.

In Übereinstimmung mit den in jüngster Zeit mitgeteilten Einzelbeobachtungen anderer Autoren (FERRANS et al. 1974) zeigte sich zunächst, daß die Art der bei den Patienten mit CCM gefundenen Veränderungen keine spezifischen morphologischen Merkmale aufwiesen. Die einzelnen Befunde mußten so-

mit, sollten sie eine nähere Beurteilung ermöglichen, stets in Verbindung mit dem klinischen Bild interpretiert werden. Dies allerdings ist eine Bedingung, die für die Mehrzahl aller bioptischen Untersuchungen, sei es, daß sie elektronenmikroskopischer oder lichtmikroskopischer Natur sind, zutreffen dürfte.

Die in Abb. 20 zusammengestellten Veränderungen bei CCM finden sich, wenn auch in ihrer Ausprägung und Lokalisation verschieden, beispielsweise auch bei der hypertrophischen CM mit Obstruktion (MEESSEN und POCHE 1967, FERRANS et al. 1972, MARON et al. 1974) oder wie aus neuesten Untersuchungen hervorgeht, auch im Myocard der Crista supraventricularis angeborener Vitien mit Rechtsherzhypertrophie (JONES et al. 1975). Dies betrifft vor allem auch die degenerativen Veränderungen. Bei Untersuchungen alkoholischer CM wurden ebenfalls z. T. solche Veränderungen gefunden, wenn auch hier die mitochondrialen Veränderungen offenbar im Vordergrund stehen (ALEXANDER 1966, FERRANS et al. 1974).

Vor allem die bei unseren Patienten z. T. erheblichen myofibrillären Texturstörungen (Abb. 21 a bis c) zeigten ebenso wie die erwähnten neuesten Untersuchungen des Myocards der Crista supraventricularis, daß es sich bei diesen Veränderungen in Verbindung mit den übrigen Befunden offenbar um Spätstadien eines unspezifischen Hypertrophieprozesses handelt, wobei die Veränderungen erst im Verlauf der Erkrankung auftreten, bei CCM möglicherweise in Verbindung mit einem

hier besonders ausgeprägten zunehmenden Fibrosierungsprozess, dem Untergang von Myocardzellen, mit Neubildung von Myofilamenten und regional verschieden stark ausgebildeter Muskelfaserhypertrophie.

Die Problematik bei der Auswertung der elektronenmikroskopischen Veränderungen, wie sie bei CCM gefunden wurden, ergibt sich u. a. daraus, daß bis in die jüngste Zeit nur relativ wenige elektronenmikroskopische Untersuchungen am Myocard des Menschen vorliegen, dies vor allem, weil postmortale Untersuchungen eine zuverlässige elektronenmikroskopische Beurteilung nicht zulassen. Bei den Publikationen elektronenmikroskopischer Untersuchungen handelt es sich dazu meist auch um intraoperativ, also unter Narkosebedingungen entnommenes Material. Insbesondere fehlen jedoch größere systematische Vergleichsuntersuchungen innerhalb der verschiedenartigen Herzerkrankungen, die zum Vergleich mit den elektronenmikroskopischen Befunden bei der CCM herangezogen werden könnten.

Erst durch die endomyocardiale Katheter-Biopsie ist es möglich geworden an einer größeren Patientenzahl ohne wesentliches Risiko und unter weitgehend natürlichen intravitalen Bedingungen entsprechende Untersuchungen vorzunehmen. Obwohl aber bereits 1962 die endomyocardiale Katheter-Biopsie von SAKAKIBARA und KONNO eingeführt wurde, stammen elektronenmikroskopische Untersuchungen erst aus jüngster Zeit. Vor allem auch von KONNO und Mitarb. (SEKIGUCHI und KONNO 1971)

wurden zunächst fast ausschließlich nur lichtmikroskopische Untersuchungen durchgeführt . Die erste Publikation über Untersuchungen endomyocardialer Katheter-Biopsien im amerikanischen Schrifttum stammt, wie von den Autoren selbst angeführt, erst aus dem Jahre 1973 (ALI et al.). Bis dahin wurden hier z. T. heroisch erscheinende und mit einer hohen Komplikationsrate behaftete (Hämopericard, Pneumothorax) transcutane transthoracale Ventrikelpunktionen durchgeführt (ALEXANDER 1966,SHUGOLL 1973). Lediglich BULLOCH (1965) wandte eine intracardiale Nadelbiopsietechnik mit Punktion des Ventrikelseptums an.

5.1.2 Diskussion der Ergebnisse

Eine Bewertung der elektronenmikroskopischen Befunde der bei unseren Patienten mit CCM durchgeführten Biopsien erfolgte erst, nachdem bereits 19 erfolgreiche Biopsien durchgeführt waren. Die Befundung der bei diesen Patienten erhaltenen ultrastrukturellen Bilder erfolgte beim größten Teil der Patienten ohne Kenntnis der klinischen Diagnose. Durchwegs ohne Kenntnis der klinischen Diagnose wurden ferner bei insgesamt 11 Patienten Biopsien durchgeführt, bei denen lediglich Herzrhythmusstörungen vorlagen ohne sonstige klinische Symptomatik und Hinweise auf eine gestörte Myocardfunktion bzw. eine CM. Bei sämtlichen dieser Patienten wurde ein völlig normaler elektronenmikroskopischer Befund erhoben.

Von der Vielzahl der gefundenen elektronenmikroskopischen

Veränderungen (Abb. 20) wurde schließlich den degenerativen Veränderungen und dem Auftreten einer myofibrillären Texturstörung die diagnostisch größte Bedeutung beigemessen und die Bestätigung der klinischen Diagnose einer CCM vom Auftreten einer dieser beiden Veränderungen abhängig gemacht, d. h. in dem Sinne, daß dann der ultrastrukturelle Befund mit der klinischen Diagnose einer CCM für vereinbar gehalten wurde.

Wie Abb. 22 zeigt, wurde unter Berücksichtigung dieser Kriterien von insgesamt 27 Patienten mit der klinisch gesicherten Diagnose einer CCM - dies allerdings noch ohne Berücksichtigung einer Verlaufsbeurteilung - zum Zeitpunkt der Diagnosestellung die Diagnose aus elektronenmikroskopischer Sicht bei 21 Patienten bestätigt, bei 6 nicht bestätigt (Gruppe I, Abb. 22). Innerhalb dieser 6 Patienten fand sich bei einem Patienten sogar eine bis dahin nicht bekannte intramyocardiale Speicherkrankheit (Abb. 23). Da weder in der Literatur bei CCM solche Veränderungen angegeben wurden noch bei unseren Untersuchungen von Patienten mit CCM weiter festgestellt wurden, erschien es berechtigt diesen Patienten in die Gruppe der Patienten mit einer nicht bestätigten klinischen Diagnose zu stellen und seine Herzerkrankung als sekundäre CM anzusehen. Die übrigen Patienten zeigten eine nur geringe Hypertrophie der Muskelfasern, eine leichte Fibrosierung des Interstitiums, einzelne Histiozyten und Monozyten, insbesondere aber keine Hinweise auf degenerative Veränderungen, Texturstörungen, eine Neubildung von Myofilamenten

und mitochondriale Veränderungen.

Bei einer weiteren Gruppe von 5 Patienten bestanden auch klinisch keine Zeichen einer manifesten Herzinsuffizienz (Gruppe II, Abb. 22). Diese Patienten fühlten sich in ihrer körperlichen Leistungsfähigkeit nicht oder nur minimal eingeschränkt. Röntgenologisch war das Herz bei 3 Patienten nicht, bei 2 nur gering vergrößert. Der ventrikulographische Befund war, wie im Kapitel Ergebnisse näher ausgeführt, weitgehend unauffällig. Die besondere klinische Problematik bei diesen Patienten ergab sich nun daraus, daß bei ihnen in früherer Zeit eine erhebliche Cardiomegalie und die Zeichen einer Herzdekompensation bestanden hatten ohne serologische Hinweise auf eine akute Myocarditis. Bei diesen 5 Patienten bestand somit die nicht seltene und ohne Verlaufsbeobachtungen klinisch meist nicht zu entscheidende und vor allem wegen der völlig unterschiedlich zu beurteilenden Prognose bedeutungsvolle Frage, ob nicht doch eine akute Myocarditis vorgelegen hatte, bei der es lediglich nicht gelungen war den serologischen Nachweis zu führen, oder aber ob ein schubweiser Verlauf einer CCM vorgelegen hatte. Einen solchen schubweisen Verlauf konnten wir in Übereinstimmung mit Einzelbeobachtungen von STAPLETON et al. (1974) bei insgesamt 10 Patienten feststellen.

Die Herzmuskelbiopsie von 3 dieser 5 Patienten zeigte trotz des zur Zeit bestehenden klinisch weitgehend unauffälligen Bildes einen für eine CCM sprechenden ultrastrukturellen

Befund. Bei 2 der 5 Patienten wurde die klinische Verdachtsdiagnose einer CCM nicht bestätigt. Bei diesen Patienten lag ein völlig normaler morphologischer Befund vor.

Insgesamt wurde somit nach diesen Ergebnissen die klinische Diagnose bei 75% der biopsierten Patienten bestätigt, bei 25% wurde der ultrastrukturelle Befund mit der klinischen Diagnose für nicht vereinbar gehalten.

Wie das Ergebnis der seit der Biopsie erfolgten regelmäßigen klinischen Kontrolluntersuchungen der Patienten zeigte (Verlaufskontrolle nach Biopsie im Mittel bisher 1,9 Jahre), widerspricht der seitherige klinische Verlauf bisher nur bei einem Patienten der ursprünglichen morphologischen Beurteilung. Dieser Patient fällt in die Gruppe der elektronenmikroskopisch nicht bestätigten Diagnose bei klinisch gesicherter CCM (Gruppe I, Abb. 22). Dieser Patient hat unverändert eine erhebliche Cardiomegalie und ist weiter manifest herzinsuffizient. Eine Dauerbehandlung mit Diuretica ist bei ihm erforderlich.

Schließt man den Patienten mit der nachgewiesenen myocardialen Speicherkrankheit aus, so ist bei den übrigen 4 Patienten der Gruppe I mit nicht bestätigter Diagnose anzunehmen, daß es sich bei ihnen am ehesten um eine Myocarditis, die serologisch nicht erfaßbar war, gehandelt hat. Andererseits ist nach dem Ergebnis der Verlaufsbeobachtungen der Patienten mit CCM nicht die Möglichkeit eines schubweisen Verlau-

fes einer CCM auszuschließen. Allerdings dürfte dies unwahrscheinlich sein, da nach unseren bisherigen Beobachtungen das freie Intervall bei den Patienten mit CCM nur maximal 12 Monate dauerte. Zweifellos ist aber sowohl die Zahl der Beobachtungen von Patienten mit solch schubweisem Verlauf einer CCM als auch die Anzahl der nicht bestätigten Diagnosen bei klinisch gesichertem Bild einer CCM noch relativ kurz. Weitere Untersuchungen mit bioptischen Kontrollen dürften hier erforderlich sein.

Besondere diagnostische Bedeutung dürfte das Biopsieergebnis und sein Vergleich mit dem klinischen Verlauf der Patienten der II. Gruppe mit der Verdachtsdiagnose einer CCM besitzen. Zwar besteht diese Gruppe erst aus 5 Patienten. Die bisherige Verlaufskontrolle bei diesen Patienten zeigt jedoch - mit Ausnahme eines Patienten mit elektronenmikroskopisch nicht bestätigter Diagnose, dessen Verlauf nach der Biopsie erst 4 Monate beträgt - eine völlige Übereinstimmung mit der elektronenmikroskopischen Beurteilung. Bei diesen zum Zeitpunkt der Biopsie klinisch weitgehend unauffälligen Patienten muß demnach der endomyocardialen Katheter-Biopsie nach dem elektronenmikroskopischen Untersuchungsergebnis eine wesentliche diagnostische Bedeutung beigemessen werden. Untersuchungen weiterer solcher Patienten sowie Verlaufskontrollen über einen noch größeren Zeitraum dürften hier zur Überprüfung der Aussagefähigkeit elektronenmikroskopischer Veränderungen besonders wichtig sein.

Bei den Patienten der Gruppe II (Abb. 22) mit elektronenmikroskopisch nicht bestätigter Diagnose muß nach dem bisherigen klinischen Verlauf, erhärtet durch den elektronenmikroskopischen Befund, angenommen werden, daß es sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung am ehesten um eine abgelaufene Myocarditis handelte, die serologisch im akuten Stadium nicht erfaßt wurde.

Aus prognostischer Sicht kommt der Frage nach dem Vorliegen einer CCM oder einer Myocarditis eine entscheidende Bedeutung zu; denn während bei der CCM nach den genannten Untersuchungen die Letalität extrem hoch ist, ist die Prognose der überstandenen akuten Myocarditis in dieser Beziehung nach bisherigen Untersuchungen verschiedener Autoren sehr gut (BENGTSSON 1972, BERGSTRÖM et al. 1970, BRUNNER et al. 1972, GERZEN et al. 1972, LEVANDER-LINDGREN 1965). Lediglich die Chagas-Myocarditis und möglicherweise die Toxoplasmose (ARRIBADA und THIERMANN 1974) zeigt hier eine Ausnahme. Alle übrigen mit dieser Fragestellung befaßten Arbeiten zeigen nach übereinstimmender Beurteilung der jeweiligen Autoren bei einmal überstandener akuter Myocarditis der verschiedensten Ursachen bei Langzeit-Beobachtungen bis zu 25 Jahren einen gutartigen Verlauf der Erkrankung.

Dieser prinzipielle, vor allem aber im Hinblick auf die Letalität völlig verschiedene Krankheitsverlauf der akuten Myocarditis ist u. a. auch eines der wichtigsten Argumente gegen eine primär akut entzündliche Ursache der CCM, die

vor allem von BURCH (1972) zur Diskussion gestellt wird.

Unsere bisherigen Biopsieergebnisse und Verlaufsbeobachtungen zeigen, daß der endomyocardialen Katheter-Biopsie zum Zeitpunkt der klinischen Diagnosestellung sowohl bei Patienten mit klinisch zu diesem Zeitpunkt gesichert erscheinender Diagnose einer CCM als auch bei klinisch weitgehend unauffälligen Patienten mit der Verdachtsdiagnose eines schubweisen Verlaufes einer CCM eine wesentliche diagnostische Bedeutung beizumessen ist. Zusätzliche histochemische Untersuchungen des Biopsiematerials sowie vergleichende rechts- und linksventrikuläre Biopsien sind vorgesehen, um dadurch möglicherweise eine weitergehende diagnostische und ätiologische Differenzierung der CCM zu erhalten.

Zum Teil mit unseren bisherigen Untersuchungen vergleichbare klinisch-morphologische Befunde liegen zur Zeit nur von OLSEN (1974) vor. Er untersuchte 34 Patienten mit der Diagnose einer CCM. Bei nur 14 Patienten konnte er die Diagnose morphologisch bestätigen, bei 9 Patienten glaubte er sie durch den morphologischen Befund ausschließen zu können, bei 8 Patienten erbrachte die morphologische Untersuchung keine weitere Information. Bei 3 von 34 Patienten war die Biopsie für eine Diagnostik nicht verwertbar. Die Ursache für die aus morphologischer Sicht im Vergleich mit unseren Ergebnissen sehr hohe Zahl von Fehldiagnosen und den großen Anteil an Biopsien ohne weitere diagnostische Aussagekraft mag daran liegen, daß nach den Angaben OLSENs nur ein Teil der

Fälle elektronenmikroskopisch untersucht wurde (genaue Zahlenangaben fehlen in dieser Arbeit leider) und daß die klinische Diagnostik möglicherweise nicht einheitlich gehandhabt wurde: Das publizierte Biopsiematerial stammt aus insgesamt 5 verschiedenen cardiologischen Zentren (3 aus London, 2 aus der Bundesrepublik Deutschland). Ferner enthält die Arbeit keine Mitteilungen über klinische Verlaufsbeobachtungen als Kontrolle der morphologischen Beurteilung.

Wie die weitere Auswertung der klinischen und elektronenmikroskopischen Befunde der biopsierten Patienten mit auch durch Verlaufsbeobachtungen bestätigter Diagnose ergab, läßt sich nach den bisherigen Ergebnissen mit Hilfe der endomyocardialen Katheter-Biopsie auch ein wesentlicher Hinweis für die Prognose dieser schwerwiegenden Erkrankung gewinnen: Es ließ sich zunächst feststellen, daß die einzelnen elektronenmi kroskopischen Veränderungen in unterschiedlicher Häufigkeit bei den Patienten nachweisbar waren (Abb. 24). Selektionierte man nun Art und Häufigkeit der ultrastrukturellen Veränderungen nach der Zahl der mit diesen Veränderungen verstorbenen Patienten (Abb. 25), so zeigte sich, daß dem Auftreten degenerativer Veränderungen und mitochondrialer Veränderungen eine prognostisch ungünstige Bedeutung beigemessen werden muß. Wendet man ferner das in Abb. 20 wiedergegebene Punktesystem zur semiquantitativen Befundung der elektronenmikroskopischen Veränderungen an und teilt damit die Patienten auf in solche mit einer Punktezahl bis 4 Punkte und ab 5 Punkte (Abb. 25), so zeigt sich, daß in der

Gruppe bis 4 Punkte (Gruppe I) von 9 Patienten bisher nur 2 verstorben sind, von 14 Patienten in Gruppe II dagegen bereits 9 Patienten. Wie die in Abb. 26 vorgenommene Gegenüberstellung wichtiger klinischer Daten dieser Patienten zeigt, war diese Letalitätsrate der einzige erhebliche Unterschied zwischen beiden Gruppen.

Das Untersuchungsergebnis über die mögliche prognostische Bedeutung des Linksschenkelblocks zeigte, daß sich durch den Nachweis eines Linksschenkelblocks keine Aussage über die Letalität dieser Patienten machen läßt, wohl aber offenbar auch hier mit Hilfe des Biopsieergebnisses und seiner semiquantitativen Beurteilung: Wie aus Abb. 28 hervorgeht, zeigten von 5 verstorbenen Patienten mit Linksschenkelblock 4 Patienten einen morphologischen Index von ≥ 5 und nur ein Patient einen Index von ≤ 4.

Nach diesen Ergebnissen besteht aber auch die Möglichkeit, daß bei den in Gruppe I zusammengefaßten Patienten mit geringerer Letalität, geringeren morphologischen Veränderungen und entsprechend kleinerem morphologischem Index durch die Herzmuskelbiopsie eine Gruppe von Patienten selektioniert wurde, bei denen es sich möglicherweise um eine ätiologisch und pathogenetisch andersartige Myocarderkrankung handelt als bei den in Gruppe II zusammengefaßten Patienten mit sehr hoher Letalität. Ein Hinweis für diese Möglichkeit wäre, daß die Letalität in Gruppe I geringer war, obwohl das Alter dieser Patienten höher war (3,9 Jahre), die Erkrankungs-

dauer länger war (0,2 Jahre) und auch im Gesamtkollektiv die Erkrankungsdauer der noch lebenden Patienten mit 47,8 Monaten höher lag als die Erkrankungsdauer der 30 verstorbenen Patienten mit 41,7 Monaten (Abb. 7). Dieser Aspekt wird bei den weiteren Biopsieergebnissen zu verfolgen und an einer größeren Patientenzahl zu überprüfen sein.

Nach den bisherigen Ergebnissen zeichnet sich unabhängig davon jedoch deutlich ab, daß der endomyocardialen Katheter-Biopsie offenbar nicht nur eine wesentliche Bedeutung für die Sicherung der Diagnose sondern auch für die Prognose in Bezug auf die Letalität der Patienten mit dem klinischen Bild einer CCM beizumessen ist. Schwerwiegende Komplikationen der Biopsie wurden ~~weder~~ bisher in der Literatur nicht mitgeteilt (Lit. s. S. 94) und fanden sich weder bei unseren Patienten noch tierexperimentell (s. S. 44 und 62).

5.2 Virologische Ergebnisse

Virusinfekte, vor allem durch Coxsackie-Viren, wurden bisher von mehreren Autoren als Ursache verschiedener CM vermutet (ABELMANN 1971, BURCH und GILES 1972, GRIST 1972, HIBBS et al. 1965, SAINANI 1968, SMITH und PARK 1970). Alleinige Untersuchungen des Serums auf Virusantikörper bei Patienten mit "idiopathischer CM" zeigten nach Mitteilungen anderer Autoren keinen signifikanten Unterschied zu entsprechenden Befunden in einer Normalgruppe (FLETCHER 1968). Es gibt jedoch kasuistische Berichte über virusähnliche Strukturen im elektronenmikroskopisch untersuchten Myocard von Patienten mit "idiopathischen CM" (BURCH und GILES 1972, HIBBS et al.

1965). Der Arbeitsgruppe von ABEIMANN (1971) gelang ferner in Tierversuchen eine Virusisolierung aus lichtmikroskopisch unauffälligem Myocard. Dieser Befund unterstützte die Vermutung einer pathogenetischen Bedeutung sog. langsamer Viren ("slow viruses") bei idiopathischen CM, Viren, denen ein pathogenetischer Effekt erst Monate bis Jahre nach Befall eines Organs zugeschrieben wird. Derartige Beobachtungen berechtigen bisher jedoch lediglich zu Vermutungen über die Ätiologie der idiopathischen CM.

Nach diesen Überlegungen führten wir in Zusammenarbeit mit Prof. SCHMIDT vom Institut für Medizinische Mikrobiologie und Virologie der Universität Düsseldorf konsequente virologisch-serologische Untersuchungen sowie regelmäßige virologische Untersuchungen des Biopsiematerials durch. Es zeigte sich jedoch, daß auch die Ergebnisse dieser Untersuchungen bei unseren Patienten mit CCM bisher keine sicher positiven Schlußfolgerungen zulassen: Zwar gelang es bei einem Patienten im Biopsiematerial ein Virus zu isolieren (Coxsackie-Virus Typ B 3), bei diesem Einzelbefund läßt sich aber nicht ausschließen, daß es sich um einen Zufallsbefund handelt, der in keinem ursächlichen Zusammenhang zur Krankheit steht. Andererseits handelt es sich bei dem isolierten Coxsackie-Virus um einen als besonders cardiotrop bekannten Erreger (BURCH und GILES 1972). Leider war für die morphologische Untersuchung bei diesem Patienten keine zweite Biopsie möglich (Schwierigkeiten beim erneuten Vorschieben des Katheter-Bioptoms). Dieser Patient ist in der Zwischenzeit verstorben.

Bei keinem Patienten erbrachte die gleichzeitige virologische Untersuchung von Serum, Stuhl und Rachenspülwasser einen Hinweis auf einen Virusinfekt. Entsprechende virologische Untersuchungen an Patienten mit CCM, die zum Vergleich mit unseren Befunden herangezogen werden könnten, fehlen bisher in der Literatur.

Im Gegensatz zu den morphologischen Untersuchungen kommt nach unseren bisherigen Ergebnissen der virologischen Untersuchung des Biopsiematerials für die Diagnostik bei CCM und für die Klärung ätiologischer Fragen dieser Erkrankung keine entscheidende Bedeutung zu.

6. Infusion von Glucagon - hämodynamische und metabolische Untersuchungen

6.1 Infusion von Glucagon bei Patienten mit CCM

Die therapeutischen Möglichkeiten bei CCM sind minimal. Am wirksamsten im Sinne einer verzögerten Progredienz der Erkrankung erwies sich bisher nur eine strenge körperliche Schonung (GOODWIN und OAKLEY 1972, KUHN et al. 1973, WIGLE et al. 1974). Eigene therapeutische Langzeitversuche mit

dem Kollagen-Synthesehemmer Penicillamin waren erfolglos (KUHN et al. 1973). Die Durchführung einer Dauerantikoagulation dürfte nach den bereits diskutierten häufigen arteriellen Embolien (S. 78 und 82) erforderlich sein.

Als Beitrag zu Versuchen einer symptomatischen Therapie der CCM wurde bei 5 dekompensierten Patienten (klinischer Schweregrad IV) eine kontinuierliche Infusion von Glucagon durchgeführt. Der hämodynamisch günstige, vor allem positiv inotrope Effekt dieses Hormons wurde von verschiedenen Autoren sowohl tierexperimentell als auch beim Menschen, und hier am konstantesten bei akut herzinsuffizienten Patienten (Infarkten, postoperative Dekompensation bei Vitien) nachgewiesen (PARMLEY et al. 1968, WAREMBOURG et al. 1969, MANCHESTER et al. 1970, DIAMOND et al. 1971, LVOFF und WILCKEN 1972, GLICK 1972). Bei chronisch herzinsuffizienten Patienten findet sich aus unklaren Gründen ein positiver Effekt von Glucagon nur bei einem Teil der Patienten (LVOFF und WILCKEN 1972, WILLIAMS et al. 1969, GLICK 1972, MURTAGH et al. 1970), obwohl sich am isolierten Papillarmuskel von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ein deutlicher positiv inotroper Effekt von Glucagon nachweisen ließ (STRAUER 1971). Über einen positiv inotropen Effekt von Glucagon bei einzelnen Patienten mit "primary myocardial disease" berichten WILLIAMS et al. (1969).

Die Anwendung von Glucagon zählt heute in der Regel zum therapeutischen Standardprogramm bei medikamentös-therapeutischen Rekompensationsversuchen cardial schwer dekompensierter Patienten.

Es hatte sich gezeigt, daß die Prognose auch schwerst dekompensierter Patienten mit CCM in diesem Stadium nicht als völlig infaust anzusehen ist. Bei mehreren solcher Patienten mit CCM zeigte sich nach erfolgreicher Rekompensation, daß diese bei Beachtung einer bis dahin oft nicht eingehaltenen strengen körperlichen Schonung oft über mehrere Monate bis zu einem Jahr anhielt. Die Anwendung von Glucagon bot sich bei diesen Patienten besonders an, da es im Gegensatz zu vielen anderen positiv inotrop wirkenden Substanzen keine Nebenwirkung in Form einer Provokation von Extrasystolen aufweist, die bei dekompensierten Patienten mit CCM bereits meist sehr zahlreich vorhanden sind. Nach Mitteilungen anderer Autoren und eigenen Erfahrungen besteht ferner bei Patienten mit CCM eine besonders hohe Neigung zu Extrasystolen, weshalb einige Autoren beispielsweise eine besonders vorsichtige Anwendung von Digitalis bei CCM empfehlen (WIGLE et al. 1974). Ein weiterer Grund für die Verabreichung von Glucagon war der Zusammenhang dieser Untersuchungen mit den noch zu besprechenden Untersuchungen über die cardiale Funktion des cyclischen AMP im Plasma.

Als Parameter für die Beurteilung der Glucagonwirkung wurden die Veränderungen der systolischen Zeitintervalle PEP (Präejektionsperiode) und LVET (linksventrikuläre Austreibungszeit) (Abb. 2) verwendet, dern Bestimmung nach Untersuchungen verschiedener Autoren als empfindliche Methode und als eine der wichtigsten nicht invasiven Methoden für die Beurteilung der Funktion des linken Ventrikels gilt (GARRAD et

al. 1970, Mc. DONALD und HOBSON 1974, WEISSLER 1969, AHMED et al. 1972). (Für den individuellen Einzelfall gelten allerdings Einschränkungen, auf die mit Recht PARKER und JUST (1974) auf Grund ihrer Untersuchungen bei Patienten mit coronarer Herzerkrankung hinweisen).

Ausgehend von bereits 1942 vorgelegten Untersuchungen BLUMBERGERs, der bei herzinsuffizienten Patienten mit zunehmender der Herzinsuffizienz eine Verlängerung von PEP und eine Verkürzung von LVET fand, zeigten 1968 erstmals WEISSLER und Mitarb., daß z. T. sehr gute Korrelationen dieser systolischen Zeitintervalle mit verschiedenen blutig gemessenen hämodynamischen Größen bestanden. Bei ausgedehnten Untersuchungen an Patienten mit einer Herzinsuffizienz verschiedener Ursache fand sich die beste Korrelation mit der Ejektionsfraktion ($r = -0,90$) (WEISSLER et al. 1969, GARRAD et al. 1970). Als Messgröße für die systolischen Zeitintervalle erwies sich der frequenz- und geschlechtsunabhängige Quotient aus PEP und LVET (GARRAD et al. 1970). Einer Abnahme der Ejektionsfraktion entsprach somit eine Zunahme von PEP/LVET (Normalwert nach WEISSLER 1969 und GARRAD et al. 1970: $PEP/LVET = 0,345 \pm 0,036$).

AHMED und Mitarb. (1972) zeigten erstmals, daß neben der Ejektionsfraktion ferner eine sehr gute Korrelation von PEP und

dem Quotienten von PEP/LVET mit der Kontraktilität des linken Ventrikels bei Normalpersonen und herzinsuffizienten Patienten in Ruhe und nach Verabreichung positiv inotrop wirkender Substanzen, u. a. von Isoproterenol bestanden, wobei allerdings Patienten mit Klappenfehlern, Shunt-Vitien, Cor pulmonale, Linksschenkelblock und Vorhofflimmern auszuschließen waren.

In der Zwischenzeit wurden mehrere Arbeiten vor allem über die erfolgreiche klinische Anwendbarkeit der systolischen Zeitintervalle publiziert (Mc. DONALD and HOBSON 1974, HOFFMANN et al. 1974, XENAKIS et al. 1975, GOLDE and BURSTIN 1970, KESTELOOT und DENEF 1970, KLIGFIELD 1974, AKATSUKA et al. 1974, WAAGSTEIN 1974, DIAMOND 1972, MIRSKI et al. 1972, ALPERT et al. 1974, CARLINER et al. 1974).

CARLINER und Mitarb. fanden beispielsweise eine signifikante Abnahme von PEP/LVET während einer oralen Digitalisierung mit Digoxin bei Patienten mit Coronarsklerose und arterieller Hypertonie bei gleichzeitig entsprechender Änderung des Serum-Digoxinspiegels. WAAGSTEIN und Mitarb. fanden eine hochsignifikante Zunahme von PEP/LVET nach Verabreichung von Practolol bei nicht manifest herzinsuffizienten Patienten nach akutem Myocardinfarkt als Ausdruck einer damit verbundenen Abnahme der Kontraktilität des linken Ventrikels.

Die Untersuchungsergebnisse bei unseren Patienten mit CCM enthalten die Abbildungen 29 bis 31. Wie daraus hervorgeht,

betrug PEP/LVET bei unseren Patienten (n = 21) 0,594 und lag damit signifikant höher als PEP/LVET eines entsprechenden Normalkollektivs, wo PEP/LVET in weitgehender Übereinstimmung mit Normalwerten anderer Autoren 0,339 ± 0,039 betrug (GARRAD et al. 1970, AHMED et al. 1972, Mc. DONALD et al. 1974). Den bei diesen 21 Patienten mit CCM deutlich erhöhten Werten entsprechen dabei z. T. erheblich erhöhte PEP/LVET-Werte wie sie von anderen Autoren bei Fällen mit "idiopathischer CM" oder "primary myocardial disease" gefunden wurden (Mc. DONALD et al. 1974, GARRAD et al. 1970) und sind nach den genannten Untersuchungen als Ausdruck der der CCM entsprechenden reduzierten Ejektionsfraktion und Kontraktilität anzusehen.

Mit PEP/LVET = 0,680 signifikant höher war der entsprechende Ruhewert der 5 dekompensierten Patienten mit CCM vor Beginn der Glucagoninfusion. Dieser Wert entspricht in den Untersuchungen AHMED's und WEISSLERs einer Ejektionsfraktion des linken Ventrikels von etwa 20%. Bereits 5 Minuten nach Beginn der Glucagoninfusion kam es zu einer deutlichen Abnahme von PEP/LVET, die 10 Minuten nach Beginn der Glucagoninfusion ihr Maximum erreichte und dann wieder trotz fortgesetzter Glucagoninfusion weiter anstieg, um nach 60 Minuten etwa wieder den Ausgangswert zu erreichen (Abb. 30 und 31). Die PEP/LVET-Werte 10, 20 und 30 Minuten nach Beginn der Glucagonapplikation waren dabei gegenüber dem Ausgangswert zu jedem dieser Zeitpunkte signifikant erniedrigt.

Geht man von den genannten Korrelationen der systolischen Zeitintervalle mit blutig gemessenen hämodynamischen Größen aus, so sprechen unsere Ergebnisse bei dekompensierten Patienten mit CCM für eine deutliche Zunahme der Kontraktilität und der Ejektionsfraktion des linken Ventrikels unter kontinuierlicher Injektion von Glucagon. Obwohl die Glucagoninfusion nicht unterbrochen wurde, hält dieser Effekt jedoch nur kurze Zeit an und ist bereits 45 Minuten nach Beginn der Glucagoninfusion nicht mehr signifikant gegenüber dem Ausgangswert verändert.

Vergleicht man dieses Verhalten der systolischen Zeitintervalle mit dem von verschiedenen Autoren erhobenen Ergebnis hämodynamischer Messungen nach Glucagoninjektion, so zeigt sich, daß auch hier in weitgehender Übereinstimmung mit dem Verhalten der systolischen Zeitintervalle bei unseren Patienten mit CCM die hämodynamischen Effekte sowohl bei kontinuierlicher Infusion von Glucagon als auch nach Einzelinjektion von Glucagon, z. T. sogar in extremer Dosierung, nur bis maximal 30 Minuten nach Glucagonapplikation bzw. dem Beginn der Glucagoninfusion signifikant nachweisbar waren mit einem Maximum der Wirkung bei 10 bis 15 Minuten. (MANCHESTER et al. 1970, HEMPELMANN et al. 1973, 1974, GLICK et al. 1968, WAREMBOURG et al. 1969, VANDER et al. 1970, WILLIAMS et al. 1969, LINHARDT et al. 1968, MURTAGH et al. 1969). Für die klinische Anwendung wurde deshalb empfohlen, der Einzelinjektion gegenüber der Dauerinfusion den Vorzug zu geben, wobei die Ursache der zeitlich nur begrenzten

Glucagonwirkung unklar war.

Auch in unseren experimentellen Untersuchungen mit 2-maliger kontinuierlicher Injektion von Glucagon am Hund in gleicher Dosierung wie bei den Patienten mit CCM zeigte sich beispielsweise trotz fortgesetzter Infusion von Glucagon 45 Minuten nach Infusionsbeginn bereits wieder ein deutlicher Abfall der Herzfrequenz (Abb. 34). (Nach übereinstimmenden Untersuchungen besitzt Glucagon am Hund auch diesen deutlichen synchron mit den anderen hämodynamischen Effekten nachweisbaren positiv chronotropen Effekt, der am Menschen entweder völlig fehlt (wie auch bei unseren Patienten mit CCM) oder nur minimal nachweisbar ist (MANCHESTER et al. 1970)).

Ein wesentlicher Hinweis für die Ursache dieser zeitlich befristeten Wirkung von Glucagon und die Wirkungsweise des Glucagons ergibt sich aus dem Ergebnis der gleichzeitigen Bestimmung des cyclischen AMP im Plasma (Abb. 32 bis 34), Untersuchungen, die im Rahmen eines Untersuchungsprogramms zur cardialen Bedeutung des Cyclischen AMP im Plasma durchgeführt wurden.

Wie aus Abb. 32 hervorgeht, zeigt das cyclische AMP im Plasma der Patienten mit CCM einen auffallenden, der hämodynamischen Wirkung des Glucagon zeitlich sehr ähnlichen, signifikanten Anstieg und Abfall seiner Konzentration. Die Bedeutung dieses Befundes soll im folgenden im Zusammenhang mit

Untersuchungsergebnissen am Hund nach kontinuierlicher Infusion von Glucagon in gleicher Dosierung diskutiert werden.

6.2 Infusion von Glucagon am Hund

Im Myocard gilt das cyclische AMP als Vermittler (sog. second messenger) für die Wirkung verschiedener Hormone, u. a. der Katecholamine (SUTHERLAND et al. 1968, EP STEIN 1970, 1971). Nach neueren Untersuchungen wird dem cyclischen AMP auch eine eigene, unabhängig vom cardialen Effekt verschiedener Hormone vorhandene, für die Kontraktilität des Myocards entscheidende Funktion zugeschrieben (DHALIA et al. 1972, SOBEL und MAYER 1973, KATZ et al. 1974, La RAIA et al. 1973).

Im Plasma gewann die Bestimmung des cyclischen AMP erst in jüngster Zeit zunehmend an Bedeutung. So wiesen STRANGE et al. 1974 und RABINOWIZ et al. 1974 nach, daß der Höhe des cyclischen AMP-Spiegels im Plasma offenbar eine wesentliche prognostische Bedeutung bei der Verlaufsbeurteilung des akuten Myocardinfarkts zukommt. BROADUS et al.(1970) und BALL et al. (1972) fanden, daß die exogene Zufuhr verschiedener positiv inotrop wirkender Hormone (Katecholamine, Glucagon), die u. a. eine Aktivierung der Adenylcyclase im Myocard hervorrufen (ENTMAN et al. 1969 , LEVEY et al. 1969, SOBEL und MAYER 1973, KATZ et al. 1974, EPSTEIN et al. 1971, GOLDSTEIN et al. 1971) und eine Zunahme des cyclischen AMP-Gehaltes im Myocard bewirken, wie dies 1965 ROBINSON et al. für die

Katecholamine nachweisen konnten, auch eine Zunahme der cyclischen AMP-Konzentration im Plasma hervorrufen. Diese Autoren sahen die Bedeutung dieser Plasma-Bestimmung von cyclischem AMP vor allem darin, daß bei exogener Zufuhr dieser Substanzen ein leicht zugänglicher "Index" für die Aktivität der Adenylcyclase im Gewebe gefunden sei. In eigenen Untersuchungen (MÄURER et al. 1973, 1974) konnte allerdings gezeigt werden, daß bei endogener Erhöhung der Plasmakatecholamine durch körperliche Belastung keine gerichtete Zunahme des Plasmaspiegels an cyclischem AMP zu beobachten ist.

Die Verabreichung von Glucagon erwies sich in Bezug auf die Erhöhung der Plasmakonzentration an cyclischem AMP von den bisher mit dieser Wirkung bekannten Substanzen bei weitem am wirksamsten (BROADUS et al. 1970, BALL et al. 1972, LILJENQUIST 1974, KUHN, BREITHARDT et al. 1974). Bei hoher turnover Rate wird der cyclische AMP-Spiegel im Plasma nach Vermutung einiger Autoren durch eine Nettoabgabe von cyclischem AMP aus zahlreichen Organen aufrecht erhalten (BROADUS et al. 1970, WEHMANN 1974, LILJENQUIST et al. 1974).

Auf Grund folgender Befunde dürfte sich nun aus dem Verhalten des cyclischen AMP im Plasma ein wesentlicher Hinweis für die zeitlich nur begrenzte hämodynamische Wirkung und den Wirkungsmechanismus von Glucagon ergeben: Wie man auf Abb. 32 und 33 erkennt, zeigt das cyclische AMP im Plasma der Patienten mit CCM als auch im Plasma von Hunden bei glei-

cher Dosierung der kontinuierlichen Glucagoninfusion einen der bereits diskutierten hämodynamischen Wirkung des Glucagon zeitlich sehr ähnlichen, signifikanten Anstieg und Abfall seiner Konzentration. Dieser Abfall des cyclischen AMP-Spiegels im Plasma setzt sich nach bisherigen Untersuchungen von BROADUS 1970 und LILJENQUIST 1974 an Menschen und eigenen Untersuchungen an Mensch und Hund auch bei einer über mehrere Stunden dauernden Glucagoninfusion weiter fort und läßt sich auch durch eine maximale Dosis von Glucagon, wie aus Abb. 33 45 Minuten nach Beginn der 2. Glucagoninfusion hervorgeht, nicht aufhalten. Ebenso zeigt auch in den Untersuchungen PIEPENBROCKs 1974 eine zusätzliche Bolus-Injektion von Glucagon bei kontinuierlicher Infusion von Glucagon keinen hämodynamischen Effekt mehr.

Ein weiterer, wesentlicher Hinweis für die cardiale Bedeutung dieses Verhaltens der cyclischen AMP-Konzentration im Plasma zeigte sich bei den Untersuchungen zum Nachweis einer möglichen Abgabe von cyclischem AMP durch das Myocard. Dabei kam es nach den vorliegenden Untersuchungen am Hund (Abb. 34) zu einer nicht erwarteten signifikanten positiven arteriocoronarvenösen Differenz des cyclischen AMP im Plasma, die auch in den Phasen einer konstant hohen cyclischen AMP-Konzentration nachweisbar war, wie bereits besprochen wurde (s. S. 72). Diese Differenz war unter Ruhebedingungen in Übereinstimmung mit anderen Autoren nicht nachweisbar (WEHMANN et al. 1974), obwohl die Präzision der cyclischen AMP-Bestimmungsmethode durch den Nachweis und das Vermeiden verschie-

dener wesentlicher Fehlerquellen entscheidend verbessert werden konnte (KUHN et al, 1974).

Bei gleichzeitiger signifikanter Zunahme der Coronardurchblutung ist diese positive arterio-coronarvenöse Differenz des cyclischen AMP als Folge einer unter der Glucagonwirkung auftretenden Nettoaufnahme von cyclischem AMP durch das Myocard anzusehen. Es handelt sich somit möglicherweise um einen kausalen Zusammenhang zwischen der Zunahme der Plasma-Konzentration von cyclischem AMP, also einem metabolischen Effekt von Glucagon und dem hämodynamischen Effekt dieses Hormons. Gegen einen alleinigen hämodynamischen Effekt des durch Glucagon im Plasma erhöhten cyclischen AMP auf das Myocard spricht vor allem der Nachweis der positiv inotropen Wirkung von Glucagon am isolierten Muskelpräparat (GLICK et al. 1968, STRAUER 1971).

In Anbetracht der dem cyclischen AMP sowohl durch die sog. second messenger-Wirkung als auch für die Kontraktilität des Myocards zukommenden cardialen Bedeutung dürfte sich ferner durch den Nachweis der cyclischen AMP-Aufnahme unter Glucagon ein neuer Aspekt für den Wirkungsmechanismus verschiedener positiv inotroper Hormone ergeben, die ebenfalls eine Erhöhung des cyclischen AMP-Plasmaspiegels hervorrufen.

Der cyclische AMP-Spiegel im Plasma wird unter der Glucagonwirkung dabei offenbar durch eine Abgabe von cyclischem AMP aus dem Lebervenenblut bestimmt, wo sich eine im Vergleich

zum arteriellen Plasmaspiegel signifikant höhere cyclische AMP-Konzentration fand. Dieses Ergebnis stimmt mit Untersuchungen LILJENQUISTs (1974) überein, der eine durch Glucagon begrenzte cyclische AMP-Produktion in der Leber mit der Abgabe von cyclischem AMP an das Lebervenenblut feststellte, während sich unter Ruhebedingungen nach Untersuchungen von WEHMANN et al. (1974) Hinweise für eine cyclische AMP-Aufnahme durch die Leber ergeben.

Die Ursache des Abfalls der cyclischen AMP-Konzentration im Plasma trotz fortgesetzter Glucagoninfusion ist unklar. Ein antagonistischer Effekt von Insulin konnte durch die Untersuchungen LILJENQUISTs als Ursache ausgeschlossen werden. HO und SUTHERLAND (1971) fanden jedoch einen Inhibitor, möglicherweise aus der Gruppe der Prostaglandine, der u. a. die durch Glucagon hervorgerufene cyclische AMP-Bildung in Fettzellen verhindert. Möglicherweise ist der jeweilige cyclische AMP-Spiegel nach Glucagonapplikation als Ausdruck einer entsprechenden Wechselbeziehung aufzufassen. Weitere experimentelle Untersuchungen sind zur Klärung dieser Fragen erforderlich.

Einen Beitrag hierzu sollen Untersuchungen an Hunden liefern, an denen die metabolische und hämodynamische Wirkung von Glucagon unter Berücksichtigung der genannten Ergebnisse von HO und SUTHERLAND nach Verabreichung von Indometacin, einem Prostaglandinsynthesehemmer, geprüft wird (Untersuchungen u. a. hierüber finden zur Zeit in Zusammenarbeit mit dem Diabetes-

forschungsinstitut an der Universität Düsseldorf statt).

Zusammenfassung

Definition und Einteilung der Cardiomyopathien (CM) wurden in der Literatur bis in die jüngste Zeit in verwirrender Vielfalt angewendet. Insbesondere bei den idiopathischen CM - mit Ausnahme der hypertrophischen CM mit Obstruktion - wurde weder ein einheitliches diagnostisches Vorgehen angewendet, noch bestanden allgemein gültige Vorstellungen über die Beurteilung der Schwere der jeweiligen Erkrankung, der Therapie und der Prognose. Publizierte Ergebnisse über Patienten mit "Cardiomyopathien" waren meist nicht miteinander vergleichbar, und beschränkten sich ganz überwiegend auf kasuistische Mitteilungen.

Ausgehend von einem Vorschlag GOODWIN's (1970) wurde in den letzten Jahren jedoch - von geringfügigen Modifikationen abgesehen - eine Definition und Einteilung der CM von der ganz überwiegenden Zahl der Autoren akzeptiert, die sich vorwiegend an klinischen und funktionellen Gesichtspunkten orientiert.

Danach werden unter dem Begriff CM alle Erkrankungen des Herzmuskels verstanden, die nicht durch eine Coronarsklerose,

eine Hypertonie des großen oder kleinen Kreislaufs oder durch ein Herzvitium bedingt sind. Die CM werden in idiopathische (primäre) und sekundäre Formen eingeteilt, die idiopathischen CM sind ätiologisch ungeklärt, den sekundären CM liegt eine bekannte Ursache zu Grunde. Innerhalb der idiopathischen CM werden die hypertrophischen CM mit und ohne Obstruktion von der congestiven Cardiomyopathie (CCM) und der in Europa äußerst seltenen obliterativen CM unterschieden.

Die CCM ist im Gegensatz zu der hypertrophischen CM durch eine zunehmende Herzdilatation mit großem endsystolischen und enddiastolischen Ventrikelvolumen und die klinisch ganz im Vordergrund stehenden Zeichen einer zunehmenden Herzinsuffizienz gekennzeichnet.

Bereits 1971 entschlossen wir uns an unserer Klinik diese von dem von GOODWIN 1970 gemachten Vorschlag ausgehende Definition und Einteilung der CM zu übernehmen mit konsequenter Beachtung eines unseres Erachtens daraus resultierenden umfangreichen diagnostischen Programms.

Der CCM wurde besondere Bedeutung beigemessen. Die klinische Bedeutung der CCM erschien erheblich, da es sich offenbar um eine der häufigsten idiopathischen CM handelte, die ganz vorwiegend jüngere Patienten befiel und häufig zum Tode der Patienten führte.

Als Beitrag zur Klärung und Charakterisierung dieser schwer-

wiegenden Herzerkrankung wurden deshalb seit März 1971 verschiedene Untersuchungen durchgeführt, die Gegenstand der vorliegenden Arbeit sind, soweit sie in der Literatur bisher entweder völlig fehlen oder nur an wenigen Patienten erfolgten.

Schwerpunkt der Untersuchungen waren vor allem Fragen der Diagnostik und der Verlaufsbeurteilung der CCM. Die Untersuchungen umfaßten Symptomatik und Krankheitsverlauf der Patienten, eine Analyse der elektrocardiographischen Befunde einschließlich katamnestischer Untersuchungen und elektrocardiographischer Verlaufskontrollen sowie eine Analyse von His-Bündel-Elektrogrammen, die Auswertung von Coronarangiogrammen mit Bestimmung des Coronararteriendurchmessers, bioptisch elektronenmikroskopische und bioptisch virologische Untersuchungen des Myocards mit klinischen Korrelationen und Verlaufsbeobachtungen sowie Versuche einer symptomatischen Therapie bei dekompensierten Patienten mit Glucagon einschließlich tierexperimenteller Stoffwechseluntersuchungen zur Glucagonwirkung.

Die Untersuchungen beziehen sich auf insgesamt 65 konsekutive Fälle unserer Klinik seit März 1971. Neben ausgedehnten serologischen Untersuchungen zum Ausschluß einer entzündlichen Herzerkrankung erfolgte prinzipiell bei allen Patienten eine Herzkatheter-Untersuchung mit Ventrikulographie und Coronarographie. Nach der Diagnosestellung wurden regelmäßige ambulante Kontrolluntersuchungen durchgeführt. Die Elektro-

cardiogramme von insgesamt 57 Patienten wurden ausgewertet. Bei 32 Patienten erfolgte eine bioptisch-elektronenmikroskopische, bei 24 Patienten eine bioptisch-virologische Untersuchung des Myocards.

Unseres Wissens handelt es sich um die bisher größte, in diesem Umfang untersuchte Zahl von Patienten mit CCM.

Folgende Ergebnisse wurden erhalten:

1. Symptomatik

Vorherrschendes Symptom im Beschwerdebild der Patienten mit CCM ist eine Dyspnoe. Eine besonders charakteristische Symptomatik gibt es weder im klinischen Frühstadium der Erkrankung noch bestand sie zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Die Erkrankung wird von den Patienten erst relativ spät, d. h. erst nach Auftreten einer Dyspnoe bemerkt. Pectanginöse Beschwerden können in Verbindung mit elektrocardiographischen Veränderungen zur Fehldiagnose einer coronaren Herzerkrankung führen. Theoretische Überlegungen über eine verschiedenartige Ätiologie der CCM, insbesondere auch der Zusammenhang mit Infekten - lassen sich aus anamnestischer Sicht nicht stützen.

2. Krankheitsverlauf

53% der Patienten sind seit März 1971 bereits verstorben. Das entspricht einer auf 5 Jahre Erkrankungsdauer berechneten

Gesamtletalität von 70%. Damit dürfte die CCM in Bezug auf die Erkrankungsdauer seit Beginn einer Symptomatik eine der mit der höchsten Sterblichkeitsrate behafteten Herzerkrankungen überhaupt darstellen. Die Erkrankungsdauer der verstorbenen Patienten war kürzer als die der noch lebenden Patienten, ein in Verbindung mit den Herzmuskel-Biopsiebefunden für die Diskussion der Ätiologie der CCM wesentlicher Gesichtspunkt. Häufigste Todesursache ist eine zunehmende cardiale Dekompensation (70%), gefolgt von einem plötzlichen Herztod in 20%. Auffallend häufig (31%) kam es während des Krankheitsverlaufes der Patienten zum Auftreten von Embolien. Von wesentlicher klinischer Bedeutung ist, daß offenbar auch ein schubweiser Krankheitsverlauf mit Phasen von weitgehender Remission beobachtet wird.

3. Elektrocardiographische Untersuchungen

Auffallend häufige und damit in Verbindung mit den übrigen klinischen Befunden aus diagnostischer Sicht relativ charakteristische Befunde sind ein überdrehter Linkstyp (42%), ein Linkstyp (47%), Linkshypertrophiezeichen (40%) und ein kompletter Linksschenkelblock (39%). In 14% wurde elektrocardiographisch ein abgelaufener Myocardinfarkt vorgetäuscht. Der Krankheitsverlauf ist, wie elektrocardiographische Langzeituntersuchungen zeigten, durch ein allmähliches Abdrehen des QRS-Hauptvektors nach links und eine zunehmende QRS-Verbreiterung charakterisiert. Bei 5% der Patienten entwickelte sich ein a-v-Block III. Grades, bei 8 von 27 Patienten ein

kompletter Schenkelblock, davon in 6 Fällen ein kompletter Linksschenkelblock. Nach dem Ergebnis katamnestischer Untersuchungen zur Frage von elektrocardiographischen Frühveränderungen der CCM fanden sich bei 7 Patienten ein kompletter Linksschenkelblock, bei 2 Patienten eine absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern und bei 2 weiteren Patienten ventrikuläre Extrasystolen insgesamt 2 bis 13 Jahre vor klinischer Manifestation der CCM.

Die His-Bündel-Elektrographie bei Patienten mit a-v-Block I. Grades zeigte entweder eine Leitungsverzögerung im a-v-Knoten oder im His-Purkinjesystem, in einem Fall fand sich eine extreme Verzögerung der HV-Zeit auf 190 msec. Die Annahme einer peripher gelegenen Ursache der Leitungsverzögerung des Linksschenkelblockes steht in Einklang mit einer verlängert gefundenen HV-Zeit im His-Bündel-Elektrogramm.

4. Coronarographie

Patienten mit CCM zeigen nach dem Ergebnis systematischer Messungen des Coronararteriendurchmessers signifikant weitere Coronararterien als ein Normalkollektiv. Noch deutlicher wird dieser Unterschied beim Vergleich der einzelnen Gefäßversorgungstypen. Dieser Vergleich liefert zusätzlich Hinweise für eine hämodynamisch größere Belastung des linken Ventrikels.

5. Endomyocardiale Katheter-Biopsie

Bei insgesamt 32 Patienten - 27 mit klinisch gesicherter Diagnose, 5 Patienten mit der Verdachtsdiagnose einer CCM - wurden biopsiert. Das Biopsiematerial wurde in Zusammenarbeit mit Prof. Knieriem (Pathologisches Institut der Universität Düsseldorf) elektronenmikroskopisch untersucht. Diagnostische Kriterien wurden erarbeitet. In 75% wurde danach die klinische Diagnose morphologisch bestätigt, in 25% nicht bestätigt. Nach dem Ergebnis klinischer Kontrolluntersuchungen (im Mittel 1,9 Jahre) widerspricht der Verlauf seit der Biopsie bisher nur bei einem Patienten der ursprünglichen morphologischen Beurteilung. Als prognostisch in Bezug auf die Letalität der Erkrankung besonders ungünstig erwies sich, wie die weitere Auswertung der elektronenmikroskopischen Befunde ergab, das Auftreten degenerativer Veränderungen. Durch Anwendung eines Punktesystems zur semiquantitativen Befundung der Biopsien ließ sich sowohl im Gesamtkollektiv als auch bei den biopsierten Patienten mit Linksschenkelblock eine Gruppe von Patienten mit hoher Letalität von einer Gruppe von Patienten mit nur geringer Letalität abgrenzen.

Danach ist der endomyocardialen Katheter-Biopsie nicht nur eine wesentliche Bedeutung für die Sicherung der Diagnose, sondern auch für die Beurteilung der Prognose von Patienten mit dem klinischen Bild einer CCM beizumessen.

6. Virologische Ergebnisse

Bei insgesamt 27 Patienten wurde das Biopsiematerial virologisch untersucht (Prof. Schmidt, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Virologie der Universität Düsseldorf). Bei einem Patienten ließ sich ein Coxsackie-Virus Typ B 3 aus dem Biopsiematerial isolieren. Nach den bisherigen Ergebnissen - einschließlich der systematisch durchgeführten virologisch-serologischen Untersuchungsergebnisse - kommt jedoch der virologischen Untersuchung des Biopsiematerials für die Diagnostik bei CCM und für die Klärung ätiologischer Fragen dieser Erkrankung keine entscheidende Bedeutung zu.

7. Infusion von Glucagon - hämodynamische und metabolische Untersuchungen

Als Beitrag zu Versuchen einer symptomatischen Therapie bei CCM wurde bei 5 Patienten eine kontinuierliche Infusion mit Glucagon durchgeführt. Für die Beurteilung der Glucagonwirkung dienten als Ausdruck der Ejektionsfraktion und Kontraktilität die systolischen Zeitintervalle PEP und LVET, deren Anwendung als nicht invasive Methode für die Beurteilung der Funktion des linken Ventrikels in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewann.

Ihre klinische Brauchbarkeit ließ sich bei den Patienten mit CCM ebenfalls nachweisen. Die PEP/LVET-Werte von 21 Patienten mit CCM lagen signifikant höher als in einem Normalkollek-

tiv und signifikant niedriger als der Ruhewert von PEP/LVET der 5 dekompensierten Patienten (klinischer Schweregrad IV), die mit Glucagon behandelt wurden.

Unter der Glucagoninfusion kam es zu einem nach 10 Minuten maximalen Abfall von PEP/LVET, was für eine unter Glucagon zunehmende Ejektionsfraktion und Kontraktilität des linken Ventrikels spricht. Die Glucagonwirkung war jedoch nur bis maximal 30 Minuten nach Beginn der Glucagoninfusion signifikant nachweisbar. Ein wesentlicher Hinweis für die Ursache dieser zeitlich nur befristeten Glucagonwirkung ergab sich aus der Bestimmung des cyclischen AMP im Plasma, das sowohl bei den Patienten mit CCM als auch tierexperimentell einen der hämodynamischen Wirkung zeitlich entsprechenden Anstieg und Abfall seiner Konzentration zeigte. Ferner kam es - wie am Hund gezeigt werden konnte - unter Glucagon zu einer signifikanten positiven arterio-coronarvenösen Differenz, die bei gleichzeitiger Zunahme der Coronardurchblutung als Ausdruck einer Nettoaufnahme von cyclischem AMP durch das Myocard anzusehen ist. Daraus dürfte sich ferner ein neuer Aspekt für den Wirkungsmechanismus verschiedener positiv inotrop wirkender Hormone ergeben, die ebenfalls eine Erhöhung des cyclischen AMP-Spiegels im Plasma hervorrufen. Der Plasmaspiegel an cyclischem AMP wird dabei offenbar vorwiegend durch eine cyclische AMP-Abgabe aus der Leber aufrecht erhalten, nachdem sich im Vergleich zum arteriellen Plasma im Plasma des Lebervenenblutes am Hund eine signifikant höhere cyclische AMP-Konzentration unter Glucagon fand.

Literaturverzeichnis

Abelmann, W. H.: Virus and the heart. Circul. 44, 950 (1971)

Abelmann, W. H.: The myocardium. In: Braunwald, E. (ed): Failure and infarction (Hafner: New York), 111 (1974)

Ahmed, S. S., G. E. Levinson, C. J. Schwartz and P. O. Ettinger: Systolic time intervals as measures of the contractile state of the left ventricular myocardium in man. Circul. 46, 559 (1972)

Akatsuka, N., T. Yamaguchi, M. Matsuda: Long term effect of corticosteroids on cardiac function. Jap. Heart. J. 15, 443 (1974)

Alexander, C. S.: Idiopathic heart disease. Electron microscopic examination of myocardial biopsy specimens in alcoholic heart disease. Amer. J. Med. 41, 229 (1966)

Ali, N., V. J. Ferrans, W. C. Roberts, R. A. Massumi: Clinical evaluation of transvenous catheter technique for endomyocardial biopsy. Chest 63, 399 (1973)

Alpert, J. S., F. D. Rickmann, J. P. Howe, L. Dexter, J. E. Dalen: Alteration of systolic time intervals in right ventricular failure. Circul. 50, 317 (1974)

Mc. Alpin, R. N., A. S. Abbasi, J. H. Grollmann and L. Eber: Human coronary artery size during life. Diagnost. Radiol. 108, 567 (1973)

Arribada, A. und E. Thiermann: Contribution to diagnostic problem of cardiomyopathies produced by toxoplasma gondii. In: Cardiomyopathies, ed: E. Bajusz und G. Rona, Urban und Schwarzenberg, München-Berlin-Wien 655, (1974)

Ball,H. J. H., N. S. Kaminsky, J. G. Hardman, A. E. Broadus, E. W. Sutherland, G. W. Liddle: Effects of catecholamins and adrenergic-blocking agents on plasma and urinary cyclic nucleotides in man, J. Clin. Invest. 51, 2124 (1972)

Baroldi, G., Scomazzoni, G.: Coronary circulation in the normal and pathological heart. Washington, Armed Forces Institutes of Pathology, 6 (1967)

Bengtsson, E.: Acute myocarditis and its consequences in Sweden. Postgrad. med. J. 48, 754 (1972)

Bergström, K, U. Erikson, F. Nordbring, B. Nordgren, A. Parrow: Acute non rheumatic myo-pericarditis. A follow up study. Scand. J. Infect. Dis. 2, 7 (1970)

Blankenhorn, M. A., E. A. Gall: Myocarditis and myocardosis, Circul. 13, 217 (1956)

Blondeau, M.: Le bloc complet de la branche gauche avec forte déviation axiale gauche de QRS. Arch. Mal. Coer, 6, 635 (1974)

Blumberger, K.: Die Untersuchung der Dynamik des Herzens beim Menschen. Ergeb. Inn. Med. und Kinderheilk. 62, 424 (1942)

Breithardt, G., H.-J. Knieriem, H. Kuhn, F. Loogen, U. Gleichmann: Comparison of clinical data and ultrastructural findings in myocardial biopsy of patients with cardiomyopathies. In: F. Kölbel: Adaptability of cardiac muscle, Symposium of the European Section of the international Study Group for Research in Cardiac Metabolism. Prag (1974) (im Druck)

Brettschneider, H. J., L. A. Cott, G. Hilgert, R. Probst, G. Rau: Verh. Dtsch. Ges. Kreislauff. 32, 267 (1967)

Brigden, W.: Uncommon myocardial diseases, the non-coronary cardiomyopathies. Lancet 2, 1179 and 1243 (1957)

Boudoulas, H., T. C. Lobb, R. F. Lighton and S. H. Wilt: Myocardial lactate production in patients with angina-like chest-pain and angiographically normal coronary arteries and left ventricle. Amer. J. Cardiol. 34, 501 (1974)

Broadus, A. E., N. I. Kaminsky, R. C. Northcutt, J. G. Hardmann, E. W. Sutherland, G. W. Liddle: Effects of glucagon on adenosine 3',5' monophosphate and guanosin 3',5' monophosphate in human plasma and urine. J. of Clin. Invest. 49, 2237-2245 (1970)

Broadus, A. E., N. I. Kaminsky, J. G. Hardman, E. W. Sutherland and G. W. Liddle: Kinetic parameters and renal clearances of plasma adenosine 3',5' monophosphate and guanosine 3',5' monophosphate in man. J. Clin. Invest. 49, 2222 (1970)

Brunner, F. D., M. Rutishauser: Primäre Myocardkrankheit und infektiöse Myocarditis. Z. Kreisl. Forschg. 58, 1246 (1970)

Bulloch, R. T., M. L. Murphy, M. B. Pearce: Intracardiac needle biopsy of the ventricular septum. Amer. J. Cardiol. 16, 227 (1965)

Burch, G. E., T. D. Giles: The role of viruses in the production of heart disease. Amer. J. Cardiol. 29, 231 (1972)

Carliner, N. H. , G. A. Gilbert, W. A. Pruitt, L. J. Goldberg: Effects of maintenance digoxin therapy on systolic time intervals and serum digoxin concentrations. Circul. 50, 94 (1974)

Carlisle,R.: A classification for the cardiomyopathies. Amer. J. Cardiol. 28, 242 (1971)

Caves,P.K., W. P. Schulz, E. Donk, E. B. Stinson, N. E. Shumway: New instrument for transvenous cardiac biopsy. Amer. J. Cardiol. 33,246 (1974)

Chesler,E.,W.Beck: Incidents of conduction defects in african and coloured patients with congestive cardiomyopathy. Brit. Heart J.35, 799 (1973)

Damato,A. N., S. H. Lau, W. D. Berkowitz, K. N. Rosen and K. R. Lisi. Circul.39, 435 (1969)

Davies, M. J., Left ventricular endomyocardial biopsy Lancet 1222(1974)

Desai, D. C., P. J. Hershberg, S. Alexander: Clinical significance of ventricular premature beats in an outpatient population. Chest 64, 564 (1973)

Dhalla, N. S., P. V. Sulakhe, R. L. Khandelwal, R. E. Olson: Adenylcyclase activity in the perfused rat heart made to fail by substrate lack Cardiovasc. Res. 6, 344 (1972)

Diamond, G.,J. Forrester, R. Danzig, W. Parmley: Acute myocardial infarction in man. Amer. J. Cardiol. 27, 612 (1971)

Mc Donald, J. G., E. R. Hobson: Acomparison of the relati ve value of non invasive techniques-echocardiography, systolic time intervals and apexcardiography- in the diagnosis of primary myocardial disease. Amer. Heart J. 88, 454 (1974)

Edington, G. M., M. S. R. Hutt: Idiopathic cardiomegaly: General and pathology. Cardiologia 52, 33 (1968)

Emmanuel, R.: Classification of the cardiomyopathies. Amer. J. Cardiol. 26, 438 (1970)

Entman, M. L., G. S. Levey, S. E. Epstein: Mechanism of action of epinephrine and glucagon on the canine heart. Circil. Res. 25, 429 (1969)

Epstein, S. E. : Adenyl cyclase and myocardial contractility (NIH conference). Ann. Int.Med. 72, 561 (1970)

Epstein, S. E., G. S. Levey, C. L. Skelton: Adenyl cyclase and cyclic AMP, biochemical links in the regulation of myocardial contractility, Circul 43, 437 (1971)

Feifar, Z. : Definition and classification of the cardiomyopathies, Pathologia Microbiol. 35, 17 (1970)

Ferrans, V. J., A. G. Morrow, W. C. Roberts: Myocardial ultrastructure in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. Circul 45, 769 (1972)

Ferrans, V. J., R. A. Massumi, E. J. Shugoll, N. Ali, W. C. Roberts:Ultrastructural studies of myocardial biopsies in 45 patients with obstructive or congestive cardiomyopathy. In:E. Bajusz and G. Rona (ed.): Cardiomyopathies, Urban und Schwarzenberg München 231(1974)

Fletcher, G. F., M. T. Coleman, P. M. Feorino, W. M. Marine, N. K. Wenger: Viral antibodies in patients with primary myocardial disease. Amer. J. Cardiol. 21, 6 (1968)

Fowler, N. O., Classification and differential diagnosis of the myocardiopathies. Progr. Cardivasc. Dis. 7, 1 (1964)

Fowler, N. O., M. Gueron: Primary myocardial disease. Circul 32, 830 (1965)

Fowler, N. O.: Differential diagnosis of cardiomyopathies. Progress Cardiovasc. Dis. 14, 113 (1971)

Freudenberg, H., H. J. Knieriem, C. Moller und C. Janzen: Quantitative morphologische Untersuchungen zur Koronarsklerose und Koronarisnsuffizienz. Basic Res. Cardiol. 69, 161 (1974)

Friedberg, C. H. K.: Symposium on cardiomyopathy, Editorial Circul. 44, 935 (1971)

Garrad, C. L., A.M. Weissler, H. T. Dodge: The relationship of alterations in systolic time intervals to ejection fraction in patients with cardiac disease. Circul. 42, 455 (1970)

Gerzen, P., A. Granath, B. Holmgren, S. Zetterquist: Acute myocarditis. A follow up study. Brit. Heart J. 34, 575 (1972)

Gilman, A. G.: A protein binding assay for adenosine 3',5'-cyclic monophosphate. Proc. Nat. Acad. Sc. 67, 305 (1970)

Glick, G.: Glucagon-a perspective. Circul. 45, 513 (1972)

Glick, G., W. W. Parmley, A. S. Wechsler, E. H. Sonnenblick: Glucagon. Its enhancement of cardiac performance in the cat and dog and persistence of its inotropic action despite beta receptor blockade with propranolol. Circul. Res. 22, 789 (1968)

Golde, D., L. Burstin: Systolic phases of the cardiac cycle in children. Circul. 42, 1029 (1970)

Goldstein, R. E., C. L. Skelton, G. S. Levey, D. L. Glancy, G. D. Beiser, S. E. Epstein: Effects of chronic heart failure on the capacity of glucagon to enhance contractility and adenylcyclase activity of human papillary muscles. Circul. 44, 638 (1971)

Goodwin, J. F., H. Gordon, A. Hollmann, M. B. Bishop: Clinical aspects of cardiomyopathies. Brit. Med. J. 1, 69 (1961)

Goodwin, J. F.: Congestive and hypertrophic cardiomyopathies. Lancet 1, 731 (1970)

Goodwin, J. F., C. M. Oakley: The cardiomyopathies. Brit. Heart. J. 34, 545 (1972)

Goodwin, J. F.: Prospects and predictions for the cardiomyopathies. Circul. 50, 210 (1974)

Greenberg, B. H., B. B. Mc. Callister, R. L. Frye: Effects of glucagon on resting and exercise haemodynamics in patients with coronary heart disease
Brit. Heart J. 34, 924 (1972)

Grist, N. R.: Viruses and myocarditis. Postgrad. Med. J. 48, 750 (1972)

Grosse-Brockhoff, F.: Zur Klassifizierung, Ätiologie und Pathogenese der Myocardiopathien. Dtsch. Med. Wchschr. 16, 659 (1971)

Harmjanz, D.,E.Reale, L. Luciano, P. Ostertag: Die Endomyocard-Biopsie als Hilfsmittel in der Diagnostik von Myocarderkrankungen. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 77, 1263 (1971)

Harvey, W. P., Segal J. P., Gurel, T.: The clinical spectrum of primary myocardial disease. Progress Cardiovasc. Dis. 7, 1, 1 (1964)

Haupt, E. J., J. Schmidt: Die essentielle Myokardiopathie, Arch. Kreislauff. 55, 4 (1967)

Hempelmann, G., S. Piepenbrock, H. Ardalan, U. Helms, C. Westermann: Hemodynamic effects of intermittent glucagon infusions following cardiac surgery, 9 th Anaesthesiological Scientific Convention, Beer-Sheva 128 (1973)

Hempelmann, G., H. Ardalan, S. Piepenbrock, U. Helms und C. Westermann: Über die Wirkung intermittierender Glucagongaben auf den Kreislauf in der postoperativen Frühphase nach herzchirurgischen Eingriffen. Z. Kardiol. 63, 511 (1974)

Hibbs, R. G., V. J. Ferrans, W. C. Black, J. J. Walsh, G. E. Burch: Viruslike particles in the heart of a patient with cardiomyopathy. Am. Heart J. 69, 327 (1965)

Ho, R. J., E. W. Sutherland: Formation and release of a hormone antagonist by rat adipocytes. J. Biol. Chem. 246, 6822 (1971)

Hoffmann, A., M. Sefidptar, D. Burckardt: Systolische Zeitintervalle in Ruhe und unter Belastung bei unterschiedlichem Schweregrad von Linksherzinsuffizienz. Z. Cardiol. 63, 768 (1974)

Hudson, R. E.: The cardiomyopathies: Order from chaos. Amer. J. Cardiol. 25, 70 (1970)

Hurst, J. W., R. B. Logue: The Heart, arteries and veins, 3 rd Edition, Mc. Grawhill, New York, (1974)

Jones, M, V. J. Ferrans, A. G. Morrow, W. C. R oberts: Ultrastructure of crista supraventricularis muscle in patients with congenital diseases associated with right ventricular outflow tract obstruction. Circul. 51, 39 (1975)

Judkins, M. P.: Percutaneous transfemoral selective coronary arterieography. Radiol. Clin. N. Amer. 6, 467 (1968)

Kaltenbach, M., F. Spahn: Coronarographische Nomenklatur und Typologie der Coronararterien des Menschen. Z. Kardiol. 64, 193 (1975)

Katz, A. M., J. Repke, M. Tada and S. Corkedale: Propranolol induced in hibition of cardiac microsomal calcium uptake, calcium binding and epinephrine-stimulated adenylcyclase. Cardiovasc. Res. 8, 541 (1974)

Kazamias, T. M., M. P. Gander: Left ventricular wall motion disorders, functional left ventricular aneurysms. Amer. J. Cardiol. 32, 151 (1973)

Kelle, : Über primäre chronische Myocarditis, Dtsch. Arch. Klin. Med. 49, 442 (1892) (Zit. nach Kline et al.(1960)

Kesteloot, H., B. Denef: Value of reference tracings in diagnosis and assessment of constrictive epi- and pericarditis. Brit. Heart J. 32, 675 (1970)

Mc. Kinney, B.: Pathology of the cardiomyopathies (Butterworth, London), 5 (1974)

Kline, J. K., O. Saphir: Chronic pernicious myocarditis. Amer. Heart J. 59, 681 (1960)

Kligfield, P.: Systolic time intervals in atrial fibrilation and mitral stenosis. Brir. Heart J. 36, 798 (1974)

Knieriem, H. J., H. Kuhn, G. Breithardt: Morphologische Befunde bei Myocard-Biopsien. Verh. Dtsch. Ges. Path. Kiel, Mai 1975 (im Druck)

Konno, S., S. Sakakibara: Endomyocardial biopsy. Dis. Chest 50, 345 (1963)

Konno, S., M. Sekiguchi, S. Sakakibara: Catheter biopsy of the heart. Radiol. Clin. N. Amer. 9, 491 (1971)

Kübler, W., H. Kuhn, F. Loogen: Zur klinischen Einteilung der Kardiomyopathien. Dtsch. Med. Wchschr. 97, 1834 (1972)

Kübler, W., H. Kuhn, F. Loogen: Die Kardiomyopathien. Z. Kardiol. 62, 3 (1973)

Kuhn, H., W.Kübler, F. Loogen, U. Gleichmann: Die congestive Cardiomyopathie. 119. Tagung Rhein.-Westf. Ges. Inn. Med., Düsseldorf (1972)

Kuhn, H., P. Pfitzer, K. Stoepel: DNA content and DNA synthesis in the myocardium of rats after induced renal hypertension. Cardiovasc. Res. 8, 86 (1974)

Kuhn, H., W. Kübler, F. Loogen, U. Gleichmann: Die congestive Cardiomyopathie. Med. Welt, 24, 996 (1973)

Kuhn, H., H. M. Mertens, G. Breithardt, F. Loogen, W. Kübler: Zur Frage des Energiestoffwechsels im hypoxischen Myokard. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 79, 1128 (1973)

Kuhn, H., L.-K. Breithardt, G. Breithardt, L. Seipel, F. Loogen: Die Bedeutung des Elektrokardiogramms für Diagnose und Verlaufsbeurteilung von Patienten mit congestiver Cardiomyopathie. Z. Kardiol. 63, 916 (1974)

Kuhn, H., G. Breithardt, W. Mäurer, W. Kübler: Canine plasma cyclic AMP levels after the administration of glucagon. In: F. Kölbel (ed): Adaptability of Cardiac Muscle. Symposium of the International Study Group for Research in Cardiac Metabolism - European Section - Prag 1974 (im Druck)

Kuhn, H., W. Mäurer, G. Breithardt, W. Kübler: Erfahrungen mit der Eiweisbindungstechnik zur Bestimmung des cyclischen Adenosin 3', 5'-Monophosphats im Plasma. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 80, 1707 (1974)

Kuhn, H.: Die Cardiomyopathien - Definition, Einteilung, Therapie. 19. Wissensch. Kongress der Saarländ.-Pfälzischen Internistengesellschaft, Bad Dürkheim 1975

Kuhn, H., G. Breithardt, H. J. Knieriem, F. Loogen, A. Both, W. A. K. Schmidt, R. Stroobandt, U. Gleichmann: Die Bedeutung der endomyocardialen Katheter-Biopsie für die Diagnostik und die Beurteilung der Prognose der congestiven Cardiomyopathie. Dtsch. Med. Wchschr. 100, 717 (1975)

La Raia, P. J., L. J. Zwerling, E. Morkin: Phosphorylation-dephosphorylation of cardiac microsomes: A possible mechanism for control of calcium uptake by cyclic AMP. In: Myocardial Cell Dammage, A. Fleckenstein (ed), University park press, London (im Druck)

Levander-Lindgren, M.: Studies in myocarditis IV. late prognosis. Cardiologia (Basel) 47, 209 (1965)

Levey, G. S., S. E. Epstein: Activation of adenyl cyclase by glucagon in cat and human heart. Circul. Res. 24, 151 (1969)

Liljenquist, J. E., J. D. Boomboy, S. B. Levis, B. C. Sinclair-Smith, P. W. Felts, W. W. Lacy, O. B. Crofford, G. W. Liddle: Effect of glucagon on net splanchnic cyclic AMP production in normal and diabetic men. J. Clin. Invest. 53, 198 (1974)

Linhardt, J. W., S. S. Barold, L. S. Cohen, F. J. Hildner, P. Samet: Cardiovascular effects of glucagon in man. Amer. J. Cardiol. 22, 706 (1968)

Loogen, F., U. Gleichmann, W. Krelhaus: Die obstructive Myocardiopathie. Z. Kardiol. 60, 1044 (1971)

Loogen, F., W. Krelhaus, W. Kübler: Natural history on hypertrophic obstructive cardiomyopathy: Observations on 107 patients. In: Cardiomyopathies Ed. E.Bajusz and G. Rona, University park press, Baltimore, 629 (1973)

Loogen, F., H. Kuhn, W. Kübler: Klinik der idiopathischen Cardiomyopathien. Therapiewoche 22, 2420 (1972)

Lvoff, R, D. E. L. Wilcken: Glucagon in heart failure and in cardiogenic shock: Experience in 50 patients. Circul. 45, 534 (1972)

Macken, M. F., W. F. C. Duvernoy, E. H. Drake: Coronararteriographie bei idiopathischer Cardiomyopathie. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 1o56 (1972)

Mäurer, W., H. Kuhn, W. Kübler, G. Breithardt: Das Verhalten der Katecholamine und des cyclischen 3',5'-AMP im Plasma bei Normalpersonen unter Wirkung eines Beta-Rezeptorenblockers. Verh. Dtsch. Ges. Kreislauff.40, 369 (1974)

Mäurer, W., W. Kübler, H. Kuhn, G. Breithardt: The influence of ß-receptor blocking agents on the content of catecholamines and of cyclic 3'5'-AMP in plasma of healthy persons. European J. Clin. Invest. (Abstract), 4, 333 (1974)

Mäurer, W., H. Kuhn, G. Breithardt, W. Kübler: Adrenaline, noradrenaline and cyclic AMP levels in plasma of healthy persons during ergometric work with and without ß-receptor blocking agens. In: A. Fleckenstein (ed): Myocardial Cell Dammage, University park press, London (im Druck)

Manchester, H. J., W. W. Parmley, J. M. Matloff, A. J. Leidtke, P. J. La Raia, M. V. Herman, E. H. Sonnenblick, R. Gorlin: Effects of glucagon on myocardial oxygen consumption and coronary blood flow in man and in dog. Circul. 41, 579 (1970)

Moran, B. J., V. J. Ferrans, W. L. Henry, C. E.Clark, D. R. Redwood, W. C. Roberts, A. G. Morow, S. E. Epstein: Differences in distribution of myocardial abnormalities in patients with obstructive and non obstructive asymetric septal hypertrophy (ASH): Light and electronmicroscopic findings. Circul.50, 436 (1974)

Massumi, R. A., J. C. Rios, A. S. Gooch, D. Nutter, V. T. Devita, D. W. Datlow: Primary myocardial disease. Circul. 31, 19 (1965)

Mattingly, T. W.: Changing concepts of myocardial disease. J. Amer. Med. Ass. 191, 33 (1965)

Mattingly, T. W.: Diseases of the myocardium (Cardiomyopathies): The view point of a clinical cardiologist. Amer. J. Cardiol. 25, 796 (1970)

Meerson, F. Z.: Hyperfunktion, Hypertrophie und Insuffizienz des Herzens. VEB Verlag, Berlin (1969)

Meessen, H., R. Poche: Beitrag zur pathologischen Anatomie der Follot'schen Fehler und zur idiopathischen Herzhypertrophie. Anglo-German Med. Rev. 4, 73 (1967)

Mirsky, J., A. Pasternak, R. C. Ellison: General index for the assessment of cardiac function. Amer. J. Cardiol. 30, 483 (1972)

Mößlacher, H., J. Slany: Myokardbiopsie. Z. Kreisl. Forsch. 60, 289 (1971)

Müller, S.,P. Müller, G. Richter: Transvenöse und transarterielle Endomyocard-Biopsie mit einem Katheter Bioptom. Z. Kardiol. 60, 291 (1971)

Murtagh, J. G., P. F. Binnion, S. Lal, K. J. Hutchinson, E. Fletcher: Hemodynamic effects of glucagon. Brit. Heart J. 32, 307 (1970)

Oakley, C. M.: Clinical definitions and classification of cardiomyopathies. Postgrad. Med. J. 48, 703 (1972)

Oakley, C. M.: Clinical recognition of the cardiomyopathies. Circul. Res., Suppl. II, 34 and 35, 152 (1974)

Olsen, E. G. J.: Pathology of primary cardiomyopathies. Postgrad. Med. J. 48, 732 (1972)

Olsen, E. G. J.: Diagnostic value of the endomyocardial bioptome. Lancet, 658 (1974)

Packard, J. M., J. S. Graettinger, A. Graybiel: Analysis of electrocardiograms obtained from 1000 young healthy aviators: Ten year follow-up. Circul. 10, 384 (1954)

Parker, M.E., H. G. Just: Systolic time intervals in coronary artery disease as indices of left ventricular function: Fact or fancy? Brit. Heart J. 36, 368(1974)

Parmley, W. W., G. Glick, E. H. Sonnenblick: Cardiovascular effects of glucagon in man. New Engl. J. Med. 279, 12 (1968)

Pfitzer, P., H. Kuhn: DNS-Gehalt und DNS-Synthese in den Zellkernen normaler und hypertrophierter Rattenherzen. Verh. Dtsch. Pathol. Ges. (Abstract) 54, 673 (1970)

Piepenbrock, S., G. Hempelmann, U. Helms, G. Karliczek, H. Ardalan: Therapie mit positiv inotrop wirkenden Substanzen unter besonderer Berücksichtigung von Glucagon und Dopamin. Anaesthesiologische Information, 5, 166 (1974)

Rabe, D.: Kalibermessung an den Herzkranzarterien und dem Sinus coronarius. Basic Res. Cardiol. 68, 356 (1973)

Rabinowitz, B., M. Kligerman, W. W. Parmley: Plasma cyclic adenosine 3'5'-monophosphate (AMP) levels in acute myocardial infarction. Amer. J. Cardiol. 34, 7 (1974)

Robin, E. D.: Cardiovascular disease: Myocardiopathies. Ann. Rev. Med. 12, 55 (1961)

Robinson, G. A., R. W. Butcher, J. Oye, H. E. Morgan, E. W. Sutherland: The effect of epinephrine on adenosin 3'5' phosphate levels in the isolated perfused rat heart. Mol. Pharmacol. 1, 168 (1965)

Rocher, R., J. M. Fayard, J. P. Manin, S. Bens, J. L. Guermonprez, D. Vagner, M. Leclerc, P. Ouarbak, P. Maurice: Angor à coronarographie normale hemodynamique et métabolismè cardiaques de trois patients. Arch. Mal. Coer, 67, 1007 (1974)

Rosenbaum, M., M. V. Elizari, J. O. Lazzari, A. Kretz, H. O. Da Rous: The clinical causes and mechanisms of intraventricular conduction disturbances. In: R. C. Schlant, J. W. Hurst (ed): Advances in electrocardiography. New York - London (1972)

Rotman, M., J. H. Triebwasser: A clinical follow-up study of right and left bundle branch block. Circul. 51, 477 (1975)

Sainani,G. S., E. Krompotic, S. J. Slodki: Adult heart disease due to the coxsackie virus B infection. Medicine (Baltimore) 47, 133 (1968)

Sakakibara, S., S. Konno: Endomyocardial biopsy Jap. Heart J. 3, 537 (1962)

Schaper, W.: The collateral circulation of the heart, North Holland, Amsterdam (1971)

Strange, R. C., N. Vetter, M. J. Rowe, M. F. Olliver: Plasma cyclic AMP and total catecholamines during acute myocardial infarction in man. Europ. J. clin. Invest. 4, 115 (1974)

Schölmerich, P: Klink der Myocarditis. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 335 (1971)

Seipel, L., U. Gleichmann, F. Loogen: Extrasystolie. Pathophysiologie, Beurteilung, Therapie. Therapiewoche 23, 82 (1972)

Sekiguchi, M., S. Konno: Histopathological differentiation employing endomyocardial biopsy in the clinical assessment of primary myocardial disease. Jap. Heart J. 10, 30 (1969)

Sekiguchi, M., S. Konno: Diagnosis and classification of primary myocardial disease with the aid of endomyocardial biopsy. Jap. Circulat. J. 35, 737 (1971)

Sekiguchi, M.: Electron microscopical observations of the myocardium in patients with idiopathic cardiomyopathy using endomyocardial biopsy. J. Mol. Cell. Cardiol. 6, 111 (1974)

Shah, P. M., A. G. Adelmann, E. D. Wigle, F. L. Gobel, H. B. Burchell, T. Hardarson, R. Curiel, C. de la Calzada, C. M. Oakley, J. F. Goodwin: The natural and unnatural history of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Circul. Res. Suppl. II, 34 and 35 179 (1974)

Shugoll, G. J.: Percutanous myocardial and pericardial biopsy with the Menghini needle. Amer. Heart J. 85, 35 (1973)

Smith, S., W. L. Hayes: The prognosis of complete left bundle branch block. Amer. Heart J. 157, 70 (1965)

Smith, W. G., S. Park: Coxsackie B Myo- Pericarditis in adults. Amer. Heart J. 80, 34 (1970)

Sobel, B. E., Steven E. Mayer: Cyclic adenosine monophosphate and cardiac contractility. Circul. Res. 32, 407 (1973)

Somers, K., M. S. R. Hutt, H. K. Patel, P. G. D'Arbela: Endomyocardial biopsy in diagnosis of cardiomyopathies, Brit. Heart J., 33, 822 (1971)

Spodick, D. M., D. Littmann: Idiopathic myocardial hypertrophy. Amer. J. Cardiol. 1, 610 (1958)

Stapleton, J. F., J. P. Segal, W. P. Harvey: The electrocardiogram of myocardiopathy. Progress Cardiovasc. Dis. 13, 217 (1970)

Stapleton, J. F., J. P. Segal, W. P. Harvey: Clinical pathway of cardiomyopathy. Circul. Res. Suppl. II 34 and 35, 168 (1974)

Strauer, B. E: Influence of glucagon on myocardial mechanics of papillary muscles obtained from patients with chronic congestive heart failure. Naunyn-Schmiedeberg Arch. Pharm. 270, 90 (1971)

Sutherland, E. W., G. A. Robinson, R. W. Butcher: Some aspects of the biological role of adenosine 3'5'-monophosphate (cyclic AMP). Circul. 37, 279 (1968)

Tauchert, M., D. M. Behrenbeck, M. D. Freyland, B. Niehues, F. R. Röhrig, H. H. Hilger: Coronare Herzerkrankung bei normalem Coronarangiogramm. Verh. Dtsch. Ges. Kreislauff. (1975) (im Druck)

Tavel, M. E.: Clinical phonocardiography and external pulse recording. Year Book Medical Publishers, Chicago, 2nd ed. 45, (1973)

Torp, A.: Endomyocardial biopsy. Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 7, 253 (1973)

Tsang, C. P. W.,,D. C. Lehotay, B. E. T. Murphy: Competitive binding assay for adenosine 3'5'-monophosphate employing a bovine adrenal protein: Application to urine, plasma and tissues. J. Clin. Endocrin. and Metab. 35, 809 (1972)

Vander-Ark,C. R., E. W. Reynolds, A. Arbor: Clinical evaluation of glucagon by continous infusion in the treatment of low cardiac output states. Amer. Heart J., 79, 481 (1970)

Waagstein, F., A. C. Hjalmarson, H. S. Wasir: Apex cardiogram and systolic time intervals in acute myocardial infarction and effects of practolol. Brit. Heart J. 36, 1109 (1974)

Warembourg, H., Y. Houdas, N. E. Bertrand, J.Y . Ketelers, M. Vermeersch. Arch. Mal.Coer. 8, 1080 (1969)

Wedler, H. L.: Über die Unzulänglichkeit der Erkennung und der ätiologischen Klärung der Myocarditis. Med. Klinik. 12, 529 (1970)

Wehmann, R. E., L. Blonde, A. C. Steiner: Sources of cyclic nucleotides in plasma. J. Clin. Invest. 53, 173(1974)

Weissler, A. M., W. S. Harris, C. D. Schoenfeld: Bedside techniques to the evaluation of ventricular function in man. Amer. J. Cardiol. 23, 577 (1969)

Wigle, E. D., A. G. Adelman. C. H. Felderhof: Medical and surgical tratement of the cardiomyopathies. Circul. Res. Suppl. II, 34 and 35, 196 (1974)

Williams, J. F., R. H. Childress, J. N. Chip, J. F. Border: Hemodynamic effects of glucagon in patients with heart disease. Circul. 39, 38 (1969)

Xenakis, A. P., V. M. Quarry, D. H. Spodick: Immediate cardiac response to exercise physiologic investigation by systolic time intervals at graded work loads. Amer. Heart J. 89, 178 (1975)

Zierler, K. L.: Theory of the use of arterio-venous concentration differences for measuring metabolism in steady and non steady states. J. Clin. Invest. 40, 2111 (1961)